

Das UV-Spektrum zeigte nur ein Maximum bei 217  $\mu$ .

Alkalibehandlung von Smalogenin-acetat: Eine Lösung von 12 mg Smalogenin-acetat in 3 ccm Methanol wurde mit 12 mg Kaliumhydroxyd in 0.3 ccm Wasser 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Danach war die Reaktion nach Kedde negativ geworden. Es wurde mit verd. Salzsäure gerade eben angesäuert und dann in üblicher Weise aufgearbeitet. Die vereinigten Chloroformextrakte wurden dreimal mit wenig  $2n$ - $\text{Na}_2\text{CO}_3$  ausgezogen, aus der wäßr. Phase konnten nach Ansäuern ca. 10 mg rohe Säure isoliert werden. Im Chloroform fanden sich ca. 3 mg Neutralprodukt. Nach längerem Aufbewahren konnte jedoch die erhaltene Säure nicht mehr aus Chloroformlösung mit Natriumcarbonat ausgezogen werden.

Säure wie gebildetes Lacton gaben, auf Papier mit TTC-Reagens besprüht (gleiche Teile TTC- und KOH-Lösung) und im Heizschrank in wasserdampfgesättigter Atmosphäre auf 85–90° erhitzt, nach ungefähr 20 Min. einen tiefroten Farbfleck<sup>15)</sup>.

Behandlung von Smalogenin-acetat mit Eisessig/Salzsäure: 2 mg Smalogenin-acetat wurden mit 0.8 ccm Eisessig/konz. Salzsäure (1:1) 24 Stdn. stehengelassen. Nach üblicher Aufarbeitung und Aufnehmen in Chloroform ließ sich im UV ein deutliches Maximum bei 280  $\mu$  feststellen.

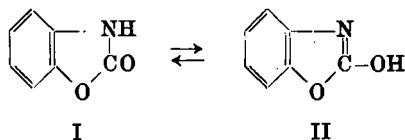
### 105. Helmut Zinner und Herbert Herbig: Benzazole, I. Mittel.: Zur Lactam-Lactim-Tautomerie des Benzoxazolons

[Aus dem Institut für organische Chemie der Universität Rostock]

(Eingegangen am 2. März 1955)

Von den beiden in der Literatur diskutierten Formen des Benzoxazolons, der Lactam- und der Lactim-Form, tritt bei chemischen Reaktionen nur die Lactam-Form in Erscheinung; bei Umsetzung des Benzoxazolons mit Diazoalkylen, Carbonsäure- und Sulfonsäurechloriden werden auch unter verschiedenen Bedingungen immer nur *N*-Substitutionsprodukte erhalten.

Seit den Arbeiten von G. Bender<sup>1)</sup> diskutiert man für das Benzoxazolon zwei Formen, die Lactam- (I) und die Lactim-Form (II). So nahmen G. Bender<sup>1)</sup>, J. H. Ramson<sup>2)</sup>, F. A. Kalckhoff<sup>3)</sup> und E. v. Meyer<sup>4)</sup> an, daß das Benzoxazolon auf Grund seines Verhaltens gegen Alkylhalogenide und Carbonsäurechloride in der Lactam-Form vorliegt. T. Sandmeyer<sup>5)</sup> schrieb ihm wegen der Spaltbarkeit des Benzoxazolons-*O*-äthyläthers zum Benzoxazolone die Lactim-Form zu, und P. Seidel<sup>6)</sup> glaubte, beide Formen in der Hand gehabt zu haben.



Vor einiger Zeit berichteten J. D. Bower und F. F. Stephens<sup>7)</sup>, daß beim Methylieren mit Dimethylsulfat in alkalischer Lösung das *N*-Methyl-benzoxazolone gebildet wird. Danach müßte das Benzoxazolone zumindest zum größten Teil als Lactam vorliegen.

<sup>15)</sup> K. Wallenfels, Naturwissenschaften **37**, 491 [1950].

<sup>1)</sup> Ber. dtsh. chem. Ges. **19**, 2951, 2269 [1886].

<sup>2)</sup> Ber. dtsh. chem. Ges. **33**, 199 [1900].

<sup>3)</sup> Ber. dtsh. chem. Ges. **16**, 1828 [1883].

<sup>4)</sup> J. prakt. Chem. [2] **92**, 257 [1915].

<sup>5)</sup> Ber. dtsh. chem. Ges. **19**, 2655 [1886].

<sup>6)</sup> J. prakt. Chem. [2] **42**, 445 [1890].

<sup>7)</sup> J. chem. Soc. [London] **1951**, 325.

Diese nicht ganz geklärten Tautomerieverhältnisse haben uns bewogen, die Reaktion des Benzoxazolons mit Diazoalkylen, Carbonsäure- und Sulfonsäurechloriden zu untersuchen, um zu sehen, ob dabei Derivate beider Formen oder nur einer Form des Benzoxazolons gewonnen werden können.

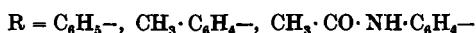
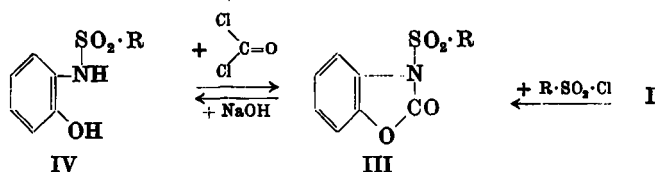
Das Benzoxazolone hat schwach sauren Charakter, es löst sich leicht in überschüssigen Alkalien, bildet mit ammoniakalischer Silbernitratlösung ein schwer lösliches Silbersalz<sup>1)</sup> und mit metallischem Kalium unter Wasserstoffentwicklung ein weißes, amorphes Kaliumsalz, das durch Wasser hydrolysiert wird.

Auf Grund seiner sauren Eigenschaften reagiert das Benzoxazolone sehr glatt mit Diazomethan und mit Diazoäthan. Nach sorgfältigem Aufarbeiten der Ansätze gewinnt man das *N*-Methyl-benzoxazolone in einer Ausbeute von 92% der Theorie, das *N*-Äthyl-benzoxazolone mit 89-proz. Ausbeute, ohne daß auch nur eine Spur von *O*-Alkylderivaten gefaßt werden kann, die nach T. Sandmeyer<sup>2)</sup> auf indirektem Wege aus *o*-Aminophenol und Iminokohlensäureestern als farblose Öle darstellbar sind.

Es wurde von uns auch versucht, das Benzoxazolone in wäßrigem Medium mit Dimethylsulfat bei verschiedenem  $p_H$  zu methylieren, um festzustellen, ob die Lage des Lactam-Lactim-Gleichgewichtes vom  $p_H$ -Wert abhängig ist. Es stellte sich jedoch heraus, daß im sauren Bereich überhaupt keine Methylierung stattfindet und im alkalischen Bereich nur das *N*-Methyl-benzoxazolone<sup>3)</sup> entsteht.

Allgemein besteht auch die Möglichkeit, ein Tautomerie-Gleichgewicht durch verschieden stark polare Lösungsmittel zu beeinflussen. Daher wurde die Reaktion von Chlorameisensäureester mit Benzoxazolone in Nitrilen und in Dioxan untersucht. Eine Reaktion tritt in diesen Lösungsmitteln nicht ein. In Pyridin bildet sich ausschließlich das *N*-Carbäthoxy-benzoxazolone, das schon von E. v. Meyer<sup>4)</sup> beschrieben wurde.

Aus Lösungen von Benzoxazolone in alkoholischer Kalilauge oder in Pyridin entstehen auf Zugabe von Sulfonsäurechloriden (Benzol-, *p*-Toluol-, *p*-Acetaminobenzol- und Methansulfochlorid) nur die *N*-Sulfonyl-benzoxazolone (III). Der Strukturbeweis für die bisher unbekanntenen *N*-Sulfonyl-benzoxazolone läßt sich folgendermaßen führen: Die aus *o*-Aminophenol und Sulfonsäurechloriden gewonnenen Sulfaminophenole (IV) werden mit Phosgen zu den *N*-Sulfonyl-benzoxazolonen kondensiert; diese sind identisch mit den aus Sulfonsäurechloriden und Benzoxazolone (I) gewonnenen Sulfonyl-benzoxazolonen. Außerdem lassen sich diese durch Erhitzen mit  $4n$ NaOH unter Aufspalten des Heteroringes zu den Sulfamino-phenolen (IV) hydrolysieren.



Im Falle des Methansulfonyl-benzoxazolons muß auf eine analoge Beweisführung verzichtet werden, da sich das Methansulfamino-phenol nicht in reiner Form synthetisieren und auch bei der Hydrolyse des Methylsulfonyl-benzoxazolons nicht isolieren läßt. Aber wegen der ähnlichen Eigenschaften kann hier mit großer Sicherheit auf ein *N*-substituiertes Benzoxazon geschlossen werden.

In Analogie zur Acetylierung<sup>3)</sup> und Benzoylierung<sup>4)</sup> wird das Benzoxazon mit *p*-Nitro-benzoylchlorid in Pyridin in das *N*-[*p*-Nitro-benzoyl]-benzoxazon übergeführt, dessen Strukturbeweis sich durch die Synthese aus 2-[*p*-Nitro-benzamino]-phenol und Phosgen ergibt.

Zusammenfassend kann also gesagt werden, daß bei chemischen Reaktionen immer nur die Lactam-Form des Benzoxazolons in Erscheinung tritt und daß wahrscheinlich auch nur das Lactam in Lösungen vorliegt; das bewegliche Wasserstoffatom hat seinen Sitz am Stickstoffatom, es liegt eine „*N*-Acidität“ vor.

Untersuchungen auf antibakterielle und cytostatische Wirksamkeit der Sulfonyl-benzoxazolone sind noch nicht abgeschlossen. Über die Ergebnisse wird an anderer Stelle berichtet werden.

### Beschreibung der Versuche

#### *N*-Alkyl-benzoxazolone

1. *N*-Methyl-benzoxazon: Eine Aufschlammung von 2.0 g Benzoxazon in 10 ccm Äther wird bei +5° mit 50 ccm 0.25 *m* äther. Diazomethanlösung versetzt. Nach etwa 30 Min. ist die Stickstoffentwicklung beendet, der Äther wird abdestilliert und der farblose Rückstand aus Alkohol oder aus Petroläther umkristallisiert. Ausb. 2.0 g (92% d.Th.), Schmp. 85°.

2. *N*-Äthyl-benzoxazon: 5.0 g Benzoxazon werden in eine trockene äther. Lösung, die Diazoäthan im Überschuß enthält, eingetragen. Der Äther wird verdampft und der ölige Rückstand i. Vak. destilliert; Sdp.<sub>15</sub> 135°, Ausb. 5.3 g (89% d.Th.).

Benzoxazon-kalium: In eine Lösung von 2.0 g Benzoxazon in 50 ccm siedendem Benzol trägt man 0.4 g metallisches Kalium ein. Das dabei ausfallende Kaliumsalz wird abgesaugt und mehrmals mit warmem Benzol gewaschen, um das anhaftende Benzoxazon zu entfernen. Die Substanz ist ein farbloses, amorphes Pulver, das beim Erhitzen verkohlt, ohne zu schmelzen; sie ist nicht analysenrein erhältlich, die Kohlenstoffwerte liegen etwas zu hoch.

#### 2-Arylsulfamino-phenole

1. 2-Benzolsulfamino-phenol: Man erhitzt 4.4 g Benzolsulfonsäurechlorid und 5.4 g *o*-Aminophenol 2 Stdn. in 50 ccm Alkohol, destilliert den Alkohol ab und kristallisiert den Rückstand zunächst zweimal aus Wasser unter Zusatz von Aktivkohle und dann noch einmal aus Benzol um. Ausb. 4.0 g (64% d.Th.) farblose Nadeln, Schmp. 138°.

$C_{11}H_{11}O_2NS$  (249.8) Ber. C 57.85 H 4.45 N 5.62 Gef. C 57.93 H 4.53 N 5.91

2. 2-[*p*-Acetylamino-benzolsulfamino]-phenol: 5.8 g Acetylsulfanilsäurechlorid und 5.4 g *o*-Aminophenol werden in 100 ccm Äthanol 2 Stdn. zum Sieden erhitzt. Die beim Versetzen mit Wasser ausgefallene, braune Kristallmasse wird aus Äthanol unter Zusatz von etwas Zinn(II)-chlorid (zum Entfärben der Lösung) umkristallisiert. Ausb. 4.0 g (52% d.Th.) farblose Prismen, Schmp. 219°.

$C_{14}H_{14}O_4N_2S$  (306.4) Ber. C 54.89 H 4.61 N 9.10 Gef. C 55.07 H 4.61 N 9.12

## N-Sulfonyl-benzoxazolone

1. *N*-Benzolsulfonyl-benzoxazolone: a) Zu einer Lösung von 2.0 g Benzoxazolone und 2.8 g Benzolsulfochlorid in 20 ccm Äthanol läßt man unter Umschütteln 2 *n* alkohol. KOH bis zur bleibenden, schwach alkalischen Reaktion zutropfen. Der entstandene Kristallbrei wird schnell auf 0° abgekühlt, scharf abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Durch Umkristallisieren aus Alkohol gewinnt man 3.0 g (74% d.Th.) farblose Prismen vom Schmp. 140–141°.

b) 2.0 g Benzoxazolone werden in 30 ccm Pyridin gelöst und mit 2.8 g Benzolsulfochlorid versetzt. Nach 2stdg. Stehenlassen bei 20° wird die Hälfte des Lösungsmittels i. Vak. abdestilliert, der Rückstand in 50 ccm Wasser gegossen und das ausgefallene Rohprodukt aus Alkohol umkristallisiert. Ausb. 2.5 g (61% d.Th.).

c) Unter Feuchtigkeitsausschluß und unter Kühlung leitet man in eine Lösung von 2.0 g 2-Benzolsulfamino-phenol in 25 ccm Pyridin Phosgen (etwa 3 Blasen pro Sek.) ein. Nach 5 Min. ist die Reaktion beendet. Man destilliert die Hälfte des Pyridins ab und arbeitet wie unter b) auf. Ausb. 1.9 g (86% d.Th.).

$C_{13}H_9O_4NS$  (275.4) Ber. C 56.71 H 3.29 N 5.09 Gef. C 56.59 H 3.26 N 5.11

2. *N*-*p*-Toluolsulfonyl-benzoxazolone: a) 2.0 g Benzoxazolone und 3.0 g Toluolsulfochlorid werden wie unter 1a) zur Reaktion gebracht und aufgearbeitet. Ausb. 2.9 g (68% d.Th.) farblose Nadeln aus Alkohol, Schmp. 143°.

b) Das aus 2.0 g Benzoxazolone und 2.9 g Toluolsulfochlorid in 30 ccm Pyridin wie unter 1b) gewonnene Rohprodukt wird zum Entfernen des überschüss. Sulfochlorides erst aus Chloroform und Petroläther umgefällt und dann aus Alkohol umkristallisiert. Ausb. 2.35 g (56% d.Th.).

c) Aus 2.0 g 2-*p*-Toluolsulfamino-phenol<sup>8)</sup> in 30 ccm Pyridin erhält man durch Kondensation mit Phosgen wie unter 1c) 2.0 g (90% d.Th.) reine Substanz.

$C_{14}H_{11}O_4NS$  (289.3) Ber. C 58.12 H 3.83 N 4.82 Gef. C 58.10 H 3.95 N 4.63

3. *N*-[*p*-Acetylamino-benzolsulfonyl]-benzoxazolone: a) Aus 2.0 g Benzoxazolone und 3.8 g Acetylsulfanilsäurechlorid, in 25 ccm Alkohol gelöst, gewinnt man wie unter 1a) 3.3 g (67% d.Th.) Substanz, Schmp. 231–232°.

b) In Pyridin geht die Reaktion nicht gut. Das braun gefärbte Rohprodukt läßt sich nur schwer reinigen.

c) Durch Kondensation von 2.0 g 2-[*p*-Acetylamino-benzolsulfamino]-phenol in Pyridin mit Phosgen werden 1.6 g (77% d.Th.) reine Substanz erhalten.

$C_{14}H_{14}O_4N_2S$  (332.3) Ber. C 54.21 H 3.64 N 8.43 Gef. C 54.21 H 3.58 N 8.70

4. *N*-[*p*-Amino-benzolsulfonyl]-benzoxazolone: Man erhitzt 2.0 g *N*-[*p*-Acetylamino-benzolsulfonyl]-benzoxazolone 90 Min. mit 100 ccm 2 *n* alkohol. HCl unter Rückfluß, destilliert die Hälfte des Lösungsmittels ab und fällt durch Zugabe von Wasser das Rohprodukt aus. Ausb. 1.45 g (84% d.Th.) Nadeln aus Alkohol, Schmp. 200°.

$C_{13}H_{10}N_2O_4S$  (290.3) Ber. C 53.78 H 3.47 N 9.69 Gef. C 54.07 H 3.74 N 9.98

5. *N*-Methansulfonyl-benzoxazolone: Das aus 2.0 g Benzoxazolone und 2.2 g Methansulfochlorid wie unter 1a) oder 1b) gewonnene Rohprodukt wird aus Wasser umkristallisiert, wobei in beiden Fällen die gleiche Ausb. von 2.4 g (69% d.Th.) an reiner Substanz vom Schmp. 141° erzielt wird.

$C_8H_7O_4NS$  (213.2) Ber. C 45.07 H 3.31 N 6.56 Gef. C 45.18 H 3.37 N 6.47

Spaltung der *N*-Sulfonyl-benzoxazolone zu den 2-Sulfamino-phenolen

1. 2.0 g *N*-Benzolsulfonyl-benzoxazolone werden 15 Min. mit 40 ccm 4 *n* NaOH gekocht und nach dem Abkühlen mit 2 *n* H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> neutralisiert, wobei das 2-Benzolsulfamino-phenol ausfällt. Es wird aus Wasser umkristallisiert. Ausb. 1.4 g (77% d.Th.), Schmp. 138°.

<sup>8)</sup> J. Troeger u. P. W. Uhlmann, J. prakt. Chem. 51, 441 [1895].

2. Analog gewinnt man aus 2.0 g *N-p*-Toluolsulfonyl-benzoxazon 1.3 g (71% d. Th.) 2-*p*-Toluolsulfamino-phenol. Schmp. 140°.

*N-p*-[Nitro-benzoyl]-benzoxazon: a) 2.5 g Benzoxazon und 3.75 g *p*-Nitrobenzoylchlorid werden in 40 cem Pyridin gelöst und 3 Stdn. bei 20° aufbewahrt. Das beim Eingießen in 200 cem Wasser ausgefallene Rohprodukt wird nach dem Trocknen zum Entfernen des überschüssigen Säurechlorides zweimal mit Petroläther ausgekocht und dann aus Alkohol umkristallisiert. Ausb. 4.0 g (76% d. Th.) seidenglanzende Nadeln, Schmp. 213°.

b) 2.0 g 2-[*p*-Nitro-benzamino]-phenol in 20 cem Pyridin werden, wie oben beschrieben, mit Phosgen kondensiert. Ausb. 1.76 g (80% d. Th.).

$C_{14}H_8O_5N_2$  (284.2) Ber. C 59.15 H 2.84 N 9.85 Gef. C 58.85 H 2.88 N 9.60

## 106. Hans-G. Boit und Lieselotte Paul: Die Konstitution der Methylpseudostrychnin- und Methylpseudobrucin-methosalze (X. Mittel. über Strychnos-Alkaloide<sup>1)</sup>)

[Aus dem Chemischen Institut der Humboldt-Universität Berlin]

(Eingegangen am 7. Februar 1955)

*N*-Methyl-*sec*-pseudostrychnin-methosalz (XIVa), dargestellt durch Hydrolyse des Enoläthers Xa, erweist sich als verschieden von dem durch Methylierung des *O*-Methylpseudostrychnins (IXa) und *N*-Methylpseudostrychnins (Ia) erhältlichen Methylpseudostrychnin-methosalz, das somit eindeutig als *O*-Methyl-Verbindung (Va) zu formulieren ist. Entsprechendes gilt für die analogen Verbindungen der Pseudobrucin-, der Isopseudostrychnin- und der Isopseudobrucin-Reihe.

Bei der Umsetzung von *O*-Methylpseudostrychnin (IXa) mit Methyljodid entsteht neben *N*-Methylpseudostrychnin-hydrojodid als Hauptprodukt ein quartäres Jodid  $C_{23}H_{27}O_3N_3J$ , das von B. K. Blount und R. Robinson<sup>2)</sup> als *O*-Methylpseudostrychnin-jodmethylat (Va) formuliert wurde und auch bei verschiedenen Reaktionen, insbesondere dem Abbau nach Hofmann und nach Emde, ein mit dieser Struktur im Einklang stehendes Verhalten zeigte. H. Leuchs<sup>3,4)</sup> konnte jedoch in ihm keine *O*-Methyl-Gruppe, wohl aber zwei *N*-Methyl-Gruppen nachweisen und sah es dementsprechend als *N*-Methyl-*sec*-pseudostrychnin-jodmethylat (XIVa) an; er vermochte seine Auffassung dadurch zu stützen, daß er die gleiche Verbindung auch aus *N*-Methyl-*sec*-pseudostrychnin (I'a)<sup>5)</sup> durch Umsetzung mit Dimethylsulfat und Kaliumjodid erhielt. Es schien danach, als würde das Jodmethylat, wie auch das analoge Salz der Pseudobrucin-Reihe<sup>6)</sup>, je nach Art der Umsetzung in der einen oder der anderen Form reagieren, die demgemäß beide leicht ineinander über-

<sup>1)</sup> IX. Mittel.: H.-G. Boit u. H. Egler, Chem. Ber. 88, 247 [1955].

<sup>2)</sup> J. chem. Soc. [London] 1932, 2305.

<sup>3)</sup> H. Leuchs, H. Grunow u. K. Tessmar, Ber. deutsch. chem. Ges. 70, 1701 [1937].

<sup>4)</sup> H. Leuchs, Ber. deutsch. chem. Ges. 70, 2455 [1937].

<sup>5)</sup> Zur Zeit dieser Untersuchungen war noch nicht bekannt, daß *N*-Methylpseudostrychnin auch in der zwitterionischen Form Ia reagieren kann.

<sup>6)</sup> H. Leuchs u. K. Tessmar, Ber. deutsch. chem. Ges. 72, 965 [1939].