

Friedrich J. Meyer

Notiz über die Einwirkung von Ammoniak auf *N*-Acyl-isatine

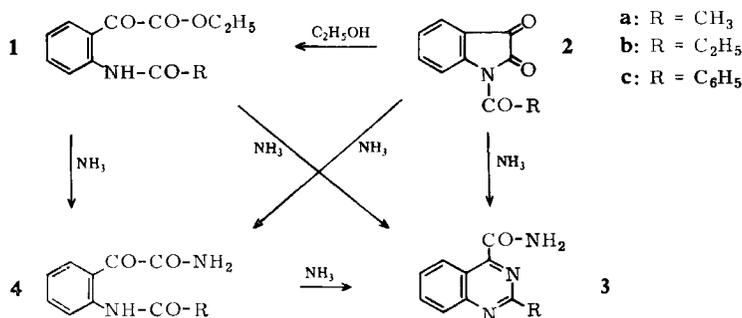
Aus dem Pharmazeutisch-Wissenschaftlichen Laboratorium der Farbenfabriken Bayer AG, Werk Elberfeld

(Eingegangen am 14. März 1966)

Durch Cyclisierung von *N*-Acetyl-isatinsäure mit Ammoniak erhielten *Bogert* und *Nabenhauer*¹⁾ die 2-Methyl-chinazolin-carbonsäure-(4). Aus dem Äthylester **1a** der *N*-Acetyl-isatinsäure, dargestellt analog zur *N*-Benzoyl-Verbindung²⁾ aus *N*-Acetyl-isatin (**2a**), konnte erwartungsgemäß mit Ammoniak das Amid **3a** der 2-Methyl-chinazolin-carbonsäure-(4) erhalten werden. Daneben wird, je nach den Reaktionsbedingungen, auch *N*-Acetyl-isatinsäureamid (**4a**) gebildet, in Analogie zu der von *Hantzsch* und *Kröber*³⁾ gemachten Beobachtung am *N*-Benzoyl-isatinsäure-äthylester (**1c**).

Das cyclische Produkt **3c** wurde von *Hantzsch* irrtümlich für „ β -Phenyl- δ -oxychinazolin“ gehalten, dessen Schmelzpunkt ähnlich liegt; eine Analyse wurde nicht angegeben. Die richtige Konstitution dieser Verbindung wie auch die des 2-Methyl-Analogen **3a** wird außer durch die Analysenwerte dadurch bewiesen, daß sich diese Amide zu entsprechenden 2-substituierten Chinazolin-carbonsäuren-(4) verseifen lassen, die beide schon von *Bogert* und *Nabenhauer*¹⁾ beschrieben worden sind. Außerdem liefern das Acetylisatin **2a** und die Acetyl-isatinsäure Thiosemicarbazone⁴⁾, während das ringgeschlossene **3a** mit Thiosemicarbazid nicht reagiert.

Läßt man nun statt auf die Ester **1** von *N*-Acyl-isatinsäuren Ammoniak auf die *N*-Acyl-isatine **2** einwirken, so entstehen in derselben Weise 2-substituierte Chinazolin-carbonsäure-(4)-amide (**3**) in einer Stufe, bzw. — mit weniger Ammoniak oder in Gegenwart von Wasser — *N*-Acyl-isatinsäureamide (**4**). Die Amide **4** gehen mit Ammoniak ebenfalls die *Bischler*-Cyclisierung zu den Chinazolinen **3** ein, so daß alle Reaktionen des nachstehenden Schemas realisiert wurden.



1) *M. T. Bogert* und *F. P. Nabenhauer*, *J. Amer. chem. Soc.* **46**, 1702 (1924).

2) *G. Heller* und *H. Lauth*, *J. prakt. Chem.* [2] **113**, 225 (1926).

3) *A. Hantzsch* und *W. Kröber*, *J. prakt. Chem.* [2] **115**, 126 (1927).

4) *D. J. Bauer* und *P. W. Sadler*, *Engl. Pat.* 975 357 (1964), *C. A.* **62**, 6462c (1965), beschreiben das *N*-Acetyl-isatin- β -thiosemicarbazon; das *N*-Acetyl-isatinsäure-Derivat wird im Versuchsteil beschrieben.

Beschreibung der Versuche

N-Acetyl-isatinsäure-äthylester (**1a**): 50 g *N*-Acetyl-isatin (**2a**) (0.26 Mol) wurden in absol. Äthanol 5 Stdn. in Gegenwart von 0.2 g *p*-Toluolsulfonsäure unter Rückfluß gekocht; fast farblose Blättchen aus Ligroin, Ausb. 9.5 g (15%), Schmp. 64°.

$C_{12}H_{13}NO_4$ (235.2) Ber. C 61.27 H 5.57 N 5.96 Gef. C 61.64 H 5.82 N 6.05

N-Propionyl-isatinsäure-äthylester (**1b**): Aus 50 g *N*-Propionyl-isatin (**2b**) wurden analog 7.5 g blaßgelbe Blättchen vom Schmp. 51° erhalten (12%).

$C_{13}H_{15}NO_4$ (249.3) Ber. C 62.64 H 6.07 N 5.62 Gef. C 62.84 H 6.35 N 5.69

Die Mutterlaugen wurden eingedampft, in Äthanol aufgenommen und mit 20 ccm konz. Ammoniak versetzt. Nach 2 Stdn. waren 9.9 g *N*-Propionyl-isatinsäureamid (**4b**) kristallisiert, aus der Mutterlauge ließen sich weitere 7.7 g isolieren (zusammen 32%).

N-Acetyl-isatinsäureamid (**4a**): 25 g **2a** (0.13 Mol) wurden in 650 ccm Äthanol mit 24 ccm konz. Ammoniak bis zur Lösung gerührt. Das in 2 Stdn. kristallisierende **4a** wurde aus *n*-Butanol umkristallisiert, 12.5 g (46%) farbloses Pulver vom Schmp. 215°.

$C_{10}H_{10}N_2O_3$ (206.2) Ber. C 58.25 H 4.89 N 13.59 Gef. C 58.42 H 5.23 N 13.62

N-Propionyl-isatinsäureamid (**4b**)

a) 25 g **1b** (0.1 Mol) lieferten bei analoger Behandlung 17.6 g (80%) farblose, glitzernde Blättchen vom Schmp. 195°.

b) 10 g **2b** (48 mMol) ergaben ebenso 8.2 g (93%).

$C_{11}H_{12}N_2O_3$ (220.2) Ber. C 59.55 H 5.49 N 12.72 Gef. C 59.99 H 5.53 N 12.70

2-Methyl-chinazolin-carbonsäure-(4)-amid (**3a**): 62 g **2a** (0.33 Mol) wurden mit 500 ccm gesätt. äthanol. Ammoniak-Lösung im Autoklaven 3 Stdn. auf 110° erhitzt. Das beim Abkühlen kristallisierende sowie aus der Mutterlauge gewonnene **3a** gab aus *n*-Butanol 29.5 g (48%) farblose Nadeln vom Schmp. 171°.

$C_{10}H_9N_3O$ (187.2) Ber. C 64.15 H 4.85 N 22.44 Gef. C 64.15 H 4.93 N 21.85

Aus Mutterlaugen wurden 2.2 g (4%) **4a** vom Schmp. 214° isoliert.

3a wurde weiterhin aus 9.4 g (40 mMol) **1a** analog in 100 ccm 2-proz. äthanol. Ammoniak (120 mMol) erhalten, Ausb. 2.5 g (33%); daneben ließen sich 3 g **4a** (36%) isolieren. Ebenso entstand **3a** durch dreistdg. Erhitzen von 15 g **4a** (73 mMol) in 150 ccm gesätt. äthanol. Ammoniak-Lösung im Autoklaven bei 150°, Ausb. 11 g (80%).

2-Methyl-chinazolin-carbonsäure-(4), Natrium-Salz, Dihydrat: 4 g **3a** (21 mMol) wurden in 100 ccm 5*n* NaOH 1 Stde. unter Rückfluß gekocht; beim Abkühlen kristallisiert das Salz, nach Umlösen aus Äthanol Ausb. 1.45 g (28%); schmilzt nicht bis 280°.

$NaC_{10}H_7N_2O_2 \cdot 2H_2O$ (246.2) Ber. Na 9.34 N 11.38 Gef. Na 8.95 N 11.30

Ammoniumsalz, Monohydrat: Nach Bogert und Nabenhauer¹⁾; aus Äthanol voluminöser Niederschlag; Schmp. 223° (Zers.).

$C_{10}H_{13}N_3O_3$ (223.2) Ber. C 53.80 H 5.87 N 18.82 Gef. C 53.75 H 5.89 N 18.67

2-Methyl-chinazolin-carbonsäure-(4), aus beiden vorstehenden Salzen, kristallisiert aus Benzol ohne Kristallwasser (Bogert²⁾; aus Wasser als Dihydrat), Schmp. 175–177° (Lit.²⁾; 175.5–176.5°); nach Mischprobe und IR-Spektrum identisch.

$C_{10}H_8N_2O_2$ (188.2) Ber. C 63.82 H 4.29 N 14.89 Gef. C 63.74 H 4.47 N 14.86

Die Verbindung zersetzt sich beim Schmelzen unter Decarboxylierung und bildet 2-Methyl-chinazolin, Schmp. 39° (Lit.¹⁾; 41°) ohne weitere Reinigung.

2-Äthyl-chinazolin-carbonsäure-(4)-amid (3b): 48 g (0.22 Mol) **4b** wurden im Autoklaven mit der Mischung aus 500 ccm Äthanol und 100 ccm flüss. Ammoniak 3 Stdn. auf 150° erhitzt. Man erhielt durch Absaugen 7.5 g (15%) **4b** zurück, das Filtrat ergab nach Eindampfen und Umkristallisieren des Rückstandes aus Äthanol 18.4 g (38%) **3b**, farblose Kristalle vom Schmp. 138–139°.

$C_{11}H_{11}N_3O$ (201.4) Ber. C 65.58 H 5.50 Gef. C 65.50 H 5.62

2-Phenyl-chinazolin-carbonsäure-(4)-amid (3c): 17.4 g (69 mMol) *N-Benzoyl-isatin (2c)* wurden im Autoklaven mit 250 ccm Äthanol und 50 ccm wasserfreiem Ammoniak 3 Stdn. auf 150° erhitzt. Aus Äthanol 10.1 g (59%) **3c**, farblose Nadeln vom Schmp. 227°, identisch mit einem nach *Hantzsch*³⁾ erhaltenen Präparat.

$C_{15}H_{11}N_3O$ (249.3) Ber. C 72.29 H 4.45 N 16.86 Gef. C 72.70 H 4.49 N 16.40

3c wurde ebenso aus 1 g **4c** (3.7 mMol) erhalten, Ausb. 0.9 g (97%).

2-Phenyl-chinazolin-carbonsäure-(4): 2.5 g **3c** (10 mMol) wurden mit 100 ccm 5*n* NaOH und 50 ccm Äthanol 1 Stde. unter Rückfluß gekocht; beim Kühlen kristallisiert das Natrium-Salz in langen, farblosen Nadeln (Schmp. >300°), nach Einengen 2.7 g (99%), die beim Behandeln mit der ber. Menge 1*n* H₂SO₄ die Säure als schwerlöslichen Niederschlag liefern. Aus 50-proz. Äthanol 1.5 g (60%) blaßgelbe Nadeln vom Schmp. 151–152° (Lit.¹⁾: 150 bis 151°). Beim kurzen Erhitzen auf 160° bildet sich *2-Phenyl-chinazolin*, Schmp. 100–101° (Lit.¹⁾: 101°).

N-Acetyl-isatinsäure-thiosemicarbazon: Goldgelbe Kristalle vom Schmp. 223°, gereinigt durch Fällern aus Äthanol mit Wasser.

$C_{11}H_{12}N_4O_3S$ (280.3) Ber. N 19.99 S 11.43 Gef. N 20.15 S 11.39

[108/66]

© Verlag Chemie, GmbH, 1966 — Printed in Germany.

Verantwortlich für den Inhalt: Prof. Dr. Rudolf Criegee, Karlsruhe. Redaktion: Dr. Hermann Zahn, München. Verantwortlich für den Anzeigenteil: W. Thiel, Verlag Chemie, GmbH. (Geschäftsführer Eduard Kreuzhage), 694 Weinheim/Bergstr., Pappelallee 3, Postfach 129/149 — Fernsprecher Sammelnummer 3635 — Fernschreiber 465516 vchwh d — Telegrammadresse: Chemie-Verlag Weinheim/Bergstr.

Das ausschließliche Recht der Vervielfältigung und Verbreitung des Inhalts dieser Zeitschrift sowie seine Verwendung für fremdsprachige Ausgaben behält der Verlag sich vor. — Nach dem am 1. Januar 1966 in Kraft getretenen Urheberrechtsgesetz der Bundesrepublik Deutschland ist für die fotomechanische, xerographische oder in sonstiger Weise bewirkte Anfertigung von Vervielfältigungen der in dieser Zeitschrift erschienenen Beiträge zum eigenen Gebrauch eine Vergütung zu bezahlen, wenn die Vervielfältigung gewerblichen Zwecken dient. Die Vergütung ist nach Maßgabe des zwischen dem Börsenverein des Deutschen Buchhandels e.V. in Frankfurt/M. und dem Bundesverband der Deutschen Industrie in Köln abgeschlossenen Rahmenabkommens vom 14. 6. 1958 und 1. 1. 1961 zu entrichten. Die Weitergabe von Vervielfältigungen, gleichgültig zu welchem Zweck sie hergestellt werden, ist eine Urheberrechtsverletzung. — Preis jährlich DM 260. — zuzügl. Versandgebühren; Einzelheft DM 23. — Die Bezugsbedingungen für die Mitglieder der Gesellschaft Deutscher Chemiker werden auf Anfrage von der Geschäftsstelle, 6 Frankfurt 9, Carl-Bosch-Haus, Varrentrappstraße 40–42, Postfach 9075, mitgeteilt. — Abbestellungen nur bis spätestens 6 Wochen vor Ablauf des Kalenderjahres. Gerichtsstand und Erfüllungsort Weinheim/Bergstr. — Lieferung erfolgt auf Rechnung und Gefahr des Empfängers. — Druck: Buchdruckerei Dr. Alexander Krebs, Weinheim/Bergstr.