

Lilly Capuano und Mechthild Zander<sup>1)</sup>

## Über die katalytische Wirkung der Diazoalkane als Protonenüberträger: Bildung von Benzoxazinen, Benzothiazinen, Chinazolinen und Phenylglycinamiden sowie ihren Benzologen

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Saarbrücken

(Eingegangen am 5. April 1966)

■  
Diazoalkane katalysieren die Reaktion von H-aktiven Verbindungen der allgemeinen Formel **1** mit Isocyanaten und Isothiocyanaten (**2**), wobei über die Primäraddukte **3** hinaus Oxazin-, Thiazin- und Chinazolinderivate der allgemeinen Struktur **4** gebildet werden (Gl. 1). Die katalytische Wirkung der Diazoalkane nimmt in der Reihenfolge: Diazoäthan, Diazo-methan, Phenyl diazomethan zu; Diazoessigeste ist unwirksam. Im Gegensatz zu der gewöhnlichen basekatalysierten Bildung von **3** aus **1** und **2**<sup>2)</sup> geht die Geschwindigkeit von Reaktion (1) parallel mit der Protonbeweglichkeit von **1**. Die katalytische Wirkung der Diazoalkane wird durch die Bildung von Protonbrückenkomplexen zwischen **1** und dem Diazoalkan erklärt; ähnlich die Cyclisierung von **3** zu **4**. In Gegenwart von Diazomethan reagieren *o*-Aminocarbonsäureester mit Isocyanaten zu *o*-Alkoxy-carbonylanilino-essigsäureamiden der allgemeinen Formel **10**.

■  
Aromatische Verbindungen mit aktivem Wasserstoff der allgemeinen Struktur **1**, die in *ortho*-Stellung zu einer OH-, SH- oder NH<sub>2</sub>-Gruppe eine Alkoxy-carbonylgruppe enthalten, reagieren mit Isocyanaten und Isothiocyanaten (**2**) bei Anwendung der üblichen basischen Katalysatoren wie tertiären Aminen oder Natriumacetat<sup>2-7)</sup> unter Bildung von Urethanen, Thiourethanen oder Harnstoffen der allgemeinen Formel **3**. Will man diese Produkte durch Cyclisierung in die entsprechenden Benzoxazin-, Benzothiazin- oder Chinazolinderivate (**4**) überführen, so muß man sie z. B. mehrstündig mit oder ohne konzentrierte Salzsäure u. ä.<sup>5, 8, 9)</sup> erhitzen. Seitdem Verbindungen der allgemeinen Struktur **4** als Arzneimittel verwendet werden, wurden für sie Synthesen ausgearbeitet, bei denen die Isolierung von **3** nicht erforderlich ist; z. B. besteht ein vereinfachtes Verfahren der Synthese von 2.4-Dioxo-3-methyl-3.4-dihydro-2H-1.3-benzoxazin (**4a**) in der mehrstündigen Einwirkung von Natrium auf eine Mischung von Salicylsäure-methylester (**1a**) und Methylisocyanat erst bei 50° (Bildung von **3**), dann bei 100–150° (Cyclisierung)<sup>9)</sup>.

<sup>1)</sup> Aus der geplanten Dissertat. M. Zander, Univ. Saarbrücken.

<sup>2)</sup> R. G. Arnold, J. A. Nelson und J. J. Verbanc, Chem. Reviews **57**, 47 (1957).

<sup>3)</sup> J. W. Baker und J. Gaunt, J. chem. Soc. [London] **1949**, 19.

<sup>4)</sup> J. W. Baker und D. N. Bailey, J. chem. Soc. [London] **1957**, 4663.

<sup>5)</sup> R. P. Staiger und E. C. Wagner, J. org. Chemistry **18**, 1427 (1953).

<sup>6)</sup> E. Dyer und J. F. Glenn, J. Amer. chem. Soc. **79**, 366 (1957).

<sup>7)</sup> A. Michael und P. H. Cobb, Liebigs Ann. Chem. **363**, 89 (1908).

<sup>8)</sup> K. Thomae GmbH (Erf. K. Hasspacher), Amer. Pat. 2 978 448, C. A. **55**, 19965 e (1961).

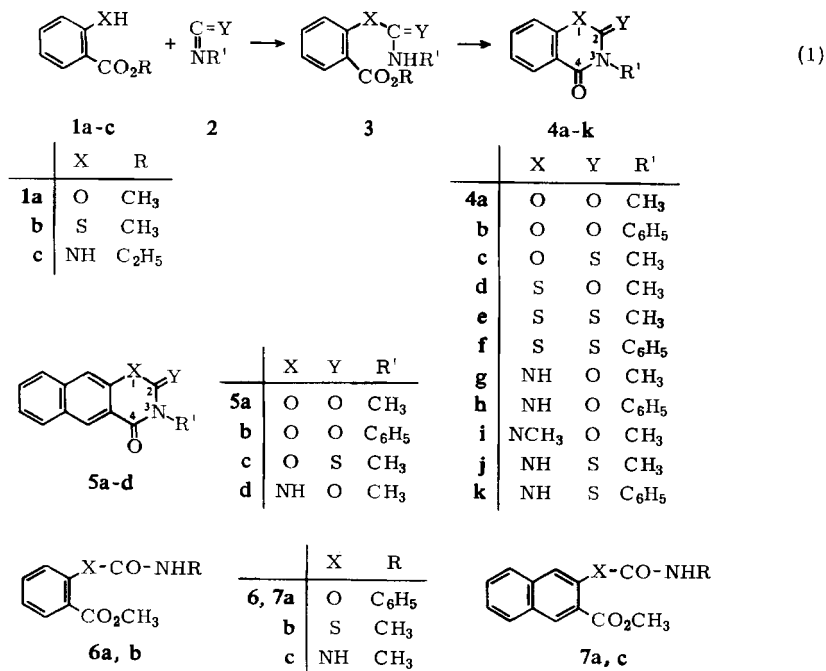
<sup>9)</sup> N. V. Koninklijke Pharmaceutische Fabrieken vorheen Brocades-Stheeman & Pharmacia, Holl. Pat. 91318, C. A. **54**, 18560 i (1960).

Bei der Darstellung von **1a** durch Methylierung von Salicylsäure mit Diazomethan aus reinstem Nitrosomethylharnstoff fanden wir reproduzierbare eine geringe Menge **4a**; dieses konnte durch Kondensation der Salicylsäure oder ihres Esters mit Methylisocyanat, das als Spaltprodukt von Nitrosomethylharnstoff gebildet wird, entstanden sein. Da aber eine solche Kondensation bei Raumtemperatur ohne Katalysator nicht stattfindet, vermuteten wir beim Diazomethan einen bisher noch nicht beobachteten katalytischen Effekt. Dies veranlaßte uns zu einem eingehenden Studium der Wirkung von Diazoalkanen auf die Reaktion H-aktiver Verbindungen **1** mit Isocyanaten und Isothiocyanaten. In der Reihe der *ortho*-Hydroxy-carbonsäureester wird Salicylsäure-methylester (**1a**) durch Methylisocyanat bei Anwendung der 0.1–0.01 molaren Menge Diazoalkan innerhalb weniger Minuten quantitativ in **4a** umgewandelt (s. auch Tab.); 3-Hydroxy-naphthoesäure-(2)-methylester (**8a**) bildet sogar noch schneller das bisher unbekannte 2.4-Dioxo-3-methyl-3.4-dihydro-2*H*-naphth[2.3-*e*]-1.3-oxazin (**5a**). Die Reaktionsgeschwindigkeit nimmt bei Anwendung verschiedener Diazoalkane in der Reihenfolge Diazoäthan, Diazomethan, Phenyldiazomethan zu; letzteres läßt sich teilweise zurückgewinnen. Diazoessigester ist als Katalysator unwirksam. Etwas überraschend werden bei der Umsetzung von **1a** und **8a** mit *Phenylisocyanat* in Gegenwart von Diazomethan anstelle der zu erwartenden 3-phenyl-substituierten 1.3-Oxazin-Derivate **4b** und **5b** nur der 2-Methoxycarbonyl-phenyl- bzw. der bisher noch unbekannte 3-Methoxycarbonyl-naphthyl-(2)-ester der Carbanilsäure (**6a** und **7a**) gebildet. **4b** und **5b** entstehen jedoch, wenn anstelle von Diazomethan Phenyldiazomethan verwendet wird.

Von den weniger reaktiven Isothiocyanaten werden die *o*-Hydroxy-carbonsäureester bei Gegenwart von Diazomethan und Diazoäthan kaum angegriffen. Mit Phenyldiazomethan als Katalysator dagegen bilden **1a** mit Methylisothiocyanat nach Bestrahlung mit Sonnen- oder UV-Licht, **8a** bereits ohne Bestrahlung und in besserer Ausbeute 4-Oxo-2-thioxo-3-methyl-3.4-dihydro-2*H*-1.3-benzoxazin (**4c**) bzw. das bisher noch unbekannte analog substituierte 3.4-Dihydro-2*H*-naphth[2.3-*e*]-1.3-oxazin (**5c**).

Thiosalicylsäure-methylester (**1b**) wird von Methylisocyanat ohne Katalysator erst nach 5–6 Wochen in schlechter Ausbeute in den bisher noch unbekanntenen *N*-Methylthiocarbaminsäure-*S*-[2-methoxycarbonyl-phenylester] (**6b**) umgewandelt. Mit Diazomethan findet sowohl Kondensation zu 2.4-Dioxo-3-methyl-3.4-dihydro-2*H*-1.3-benzothiazin (**4d**) als auch *S*-Methylierung von **1b** statt, und bei Zugabe molarer Mengen Diazomethan zu der Mischung von Thiosalicylester und Isocyanat wird ein Gemisch von **4d** und *S*-Methyl-thiosalicylsäure-methylester im Verhältnis 2:1 gebildet. Bei Gebrauch von Diazoäthan ist der Anteil an **4d** etwas geringer. Mit Phenyldiazomethan in katalytischer Menge dagegen wird **4d** quantitativ gebildet. Mit Methyl- bzw. Phenylisothiocyanat reagiert **1b** bei Gegenwart von Phenyldiazomethan wesentlich leichter als die Hydroxycarbonsäureester und bildet 4-Oxo-2-thioxo-3-methyl- bzw. das bisher noch unbekannte 4-Oxo-2-thioxo-3-phenyl-3.4-dihydro-2*H*-1.3-benzothiazin (**4e, f**).

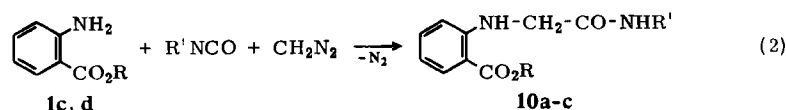
In der Reihe der *o*-Amino-carbonsäureester wird Anthranilsäure-äthylester (**1c**) mit Methyl- bzw. Phenylisocyanat bereits ohne Katalysator innerhalb einer Stunde



quantitativ in die bisher unbekanntenen *N*-Methyl- und *N*-Phenyl-*N'*-[2-äthoxycarbonyl-phenyl]-harnstoffe (**9a, b**) umgewandelt. Beide Produkte cyclisieren auf Zugabe von Spuren Phenyldiazomethan und im Falle von **9a** außerdem noch von einigen Tropfen Äthanol zu 2,4-Dioxo-3-methyl- bzw. 2,4-Dioxo-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolin (**4g, h**), und man kann z. B. **4h** in einem Arbeitsgang gewinnen, wenn man von vornherein eine katalytische Menge Phenyldiazomethan zusetzt. Desgleichen cyclisieren 2-Ureido-essigsäure und ihre Methyl- und Äthylester mit Diazomethan unter gleichzeitiger Methylierung zu 2,4-Dioxo-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolin (**4i**). Auch die Umsetzung von **1c** mit Methyl- und Phenylisothiocyanat erfolgt bei Gegenwart von Phenyldiazomethan zu 4-Oxo-2-thioxo-3-methyl- und 4-Oxo-2-thioxo-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolin (**4j, k**) in quantitativer Ausbeute. In weitgehender Analogie zu **1c** reagiert 3-Amino-naphthoesäure-(2)-methylester (**8b**) mit Methylisocyanat bereits ohne Katalysator unter Bildung des bisher noch unbekanntenen *N*-Methyl-*N'*-[3-methoxycarbonyl-naphthyl-(2)]-harnstoffs (**7c**). Verdünnung mit wenig Äther setzt die Reaktionsgeschwindigkeit um ein Vielfaches herab. Zugabe von Phenyldiazomethan beschleunigt die Reaktion nicht. Cyclisierung zum bisher noch unbekanntenen 2,4-Dioxo-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-naphtho[2,3-*e*]pyrimidin (**5d**) erfolgt mit Phenyldiazomethan bei Gegenwart von Äthanol.

Die Ergebnisse zeigen, daß in der Reihe der *o*-Hydroxy- und *o*-Mercapto-carbonsäureester bei Anwendung aller drei Diazoalkane, in der Reihe der *o*-Amino-carbonsäureester mit Phenyl-diazomethan die Reaktion von **1** mit **2** bereits bei Raumtemperatur innerhalb von Bruchteilen einer Minute bis wenigen Stunden erfolgt und bei Anwendung von Diazomethan in den meisten Fällen, bei Anwendung von Phenyl-diazomethan stets über die Primäraddukte **3** hinaus die Produkte **4** der Cyclisierung in guter, oft quantitativer Ausbeute liefert (Gleichung 1). Auch isoliertes **3** kann mittels Phenyl-diazomethan zu **4** cyclisiert werden. Die Geschwindigkeit von Reaktion (1) steigt offensichtlich in der Reihenfolge  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$  mit der Protonbeweglichkeit von **1** an, während sie bei der gewöhnlichen basekatalysierten Bildung von **3** bekanntlich<sup>2)</sup> in umgekehrter Reihenfolge zunimmt. Die zunehmende katalytische Wirksamkeit der Diazoalkane in der Reihenfolge: Diazoäthan, Diazomethan, Phenyl-diazomethan geht mit abnehmendem nucleophilem Charakter parallel.

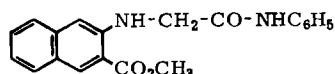
Eine zweite Art der Reaktion ergibt sich für die *o*-Amino-carbonsäureester, wenn man diese mit Methyl- oder Phenylisocyanat und der molaren Menge Diazomethan umsetzt: unter diesen Bedingungen wird das Diazomethan unter Stickstoffabspaltung verbraucht, und es entstehen Phenylglycinamide der allgemeinen Formel **10** (Gl. 2). Auf diese Weise werden aus Anthranilsäure-methyl- oder äthylester (**1c, d**) und Methylisocyanat die bisher noch unbekanntenen *o*-Methoxycarbonyl- und *o*-Äthoxycarbonyl-anilinoessigsäure-methylamide (**10a, b**) gewonnen, deren Konstitution durch Verseifung zur bekannten Phenylglycin-*o*-carbonsäure sowie Überführung in Indigo durch Schmelzen mit Natriumhydroxid bewiesen wurde. Das bereits bekannte [*o*-Äthoxycarbonyl-anilino]-essigsäureanilid (**10c**) kann ähnlich aus Anthranilsäure-äthylester, Phenylisocyanat und Diazomethan hergestellt werden. 3-Amino-naphthoesäure-(2)-methylester (**8b**) liefert mit Phenylisocyanat und Diazomethan das bisher noch unbekannte [3-Methoxycarbonyl-naphthyl-(2)-amino]-essigsäureanilid (**11**), dessen Konstitution durch Überführung in 5.6; 5'.6'-Dibenzo-indigo gesichert wurde. Die Ausbeuten überschreiten jedoch nicht 50%.



**1c:** R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

**d:** R = CH<sub>3</sub>

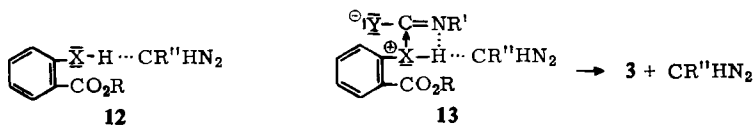
	R	R'
<b>10a</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
<b>b</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>
<b>c</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>



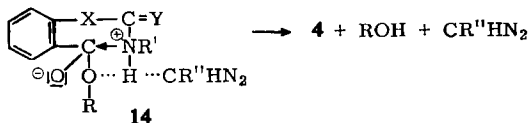
**11**

Der Mechanismus der diazoalkan-katalysierten Reaktion von **1** mit **2** (Gl. 1) läßt sich durch die Bildung eines Protonbrückenkomplexes **12**<sup>10)</sup> mit gesteigerter Nucleophilie des freien Elektronenpaares an X erklären, der mit Isocyanat einen labilen Übergangskomplex **13** bildet, aus dem **3** unter Rückbildung des Diazoalkans entsteht.

<sup>10)</sup> Siehe hierzu F. Arndt, B. Eistert, R. Gompper und W. Walter, Chem. Ber. **94**, 2125 (1961).

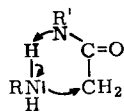


Die Cyclisierung von 3 zu 4 kann man ähnlich durch die Bildung eines Übergangskomplexes 14 erklären.



Die „anomale“ Reaktion der Hydroxycarbonsäureester mit Phenylisocyanat bei Gegenwart von Diazomethan, die nur bis zur Bildung von 3 erfolgt, würde somit verständlich, da ein Phenylrest am Stickstoff in 3 die Reaktionsfähigkeit des freien Elektronenpaares am N vermindern muß. Die Tatsache, daß die Cyclisierung bei Anwendung von Phenyldiazomethan dennoch stattfindet, ließe sich darauf zurückführen, daß dieses das Proton im Komplex weniger fest bindet als Diazomethan, die Abspaltung eines Moleküls Alkohol aus 14 also leichter erfolgen kann. Nimmt man für Reaktion (1) diesen Mechanismus an, so erkennt man eine gewisse Ähnlichkeit zwischen der katalytischen Wirkung der Diazoalkane auf die Kondensation protonaktiver Verbindungen mit Isocyanaten und Isothiocyanaten und der von *Bredereck*, *Sieber* und *Kamphenkel*<sup>11)</sup> sowie *Wieland* und *Rothhaupt*<sup>12)</sup> entdeckten katalytischen Wirkung des Diazomethans auf Umesterungen, denen die Bildung von Protonbrückenaddukten zwischen Alkoholen und Diazomethan zugrunde gelegt wird.

Für Reaktion (2) wäre ein möglicher Mechanismus die nucleophile Addition von Diazomethan an den Isocyanat-Kohlenstoff, gefolgt von N<sub>2</sub>-Abspaltung und Ausfüllung der am CH<sub>2</sub> verbleibenden Oktettlücke durch das freie Elektronenpaar am Amin-Stickstoff unter Übertragung des Amin-Protons an den Isocyanat-Stickstoff.



Das verschiedene Verhalten der Aminocarbonsäureester bei der Umsetzung mit Isocyanaten und Diazomethan im Gegensatz zu den Hydroxy- und Thiocarbonsäureestern geht wahrscheinlich auf die Tatsache zurück, daß Diazoalkane in dieser Reihe nur die *Cyclisierung* von 3, nicht aber seine *Bildung*, katalysieren (vgl. Bildung und Cyclisierung von 7c, S. 3087), daß also eine Aktivierung des Amin-Stickstoffs durch Protonbrückenbildung mit Diazoalkanen nicht stattfindet; die Zugabe einer größeren Menge ätherischer Diazomethanlösung kann im Gegenteil wegen der dadurch erfolgten Verdünnung den Angriff des *o*-Amino-carbonsäureesters an das Isocyanat nur verzögern, so daß das Diazomethan Gelegenheit hat, selbst am Isocyanat anzugreifen.

<sup>11)</sup> H. *Bredereck*, R. *Sieber* und L. *Kamphenkel*, Chem. Ber. **89**, 1169 (1956).

<sup>12)</sup> Th. *Wieland* und R. K. *Rothhaupt*, Chem. Ber. **89**, 1177 (1956).

## Produkte der Reaktion H-aktiver Verbindungen mit Isocyanaten und Isothiocyanaten (2) bei Gegenwart und in Abwesenheit von Diazoalkanen

1 Mol-Äquiv.	2 (1,2 Mol-Äquivv.)	Diazoalkan	(Mol-Äquivv.)	Produkt	Ausb.	Einwirkungsdauer
Salicylsäure-methylester (1a)	CH <sub>3</sub> NCO	CH <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	(0.05)	4a	quantitat.	13 Min.
	CH <sub>3</sub> NCO	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHN <sub>2</sub>	(0.008)	4a	quantitat.	9 Min.
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NCO	CH <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	(0.1)	6a	85 %	3 Stdn.
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NCO	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHN <sub>2</sub>	(0.08)	4b	75 %	3 Tage
	CH <sub>3</sub> NCS	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHN <sub>2</sub>	(0.1)	4c	50 %	3 Stdn. (hv)
3-Hydroxy-naphthoesäure-(2)- methylester (8a)	CH <sub>3</sub> NCO	CH <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	(0.03)	5a <sup>a)</sup>	quantitat.	10 Min.
	CH <sub>3</sub> NCO	CH <sub>3</sub> CHN <sub>2</sub>	(0.03)	5a	quantitat.	20 Min.
	CH <sub>3</sub> NCO	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHN <sub>2</sub>	(0.03)	5a	quantitat.	<1 Min.
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NCO	CH <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	(0.1)	7a <sup>a)</sup>	quantitat.	<1 Min.
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NCO	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHN <sub>2</sub>	(0.1)	5b	gering	<1 Min.
	CH <sub>3</sub> NCS	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHN <sub>2</sub>	(0.3)	5c <sup>a)</sup>	66 %	1 Tag
	CH <sub>3</sub> NCO	—		6b <sup>a)</sup>	36 %	5–6 Wochen
Thiosalicylsäure- methylester (1b)	CH <sub>3</sub> NCO	CH <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	(2.5)	4d	67% <sup>b)</sup>	<1 Min.
	CH <sub>3</sub> NCO	CH <sub>3</sub> CHN <sub>2</sub>	(2.5)	4d	60 %	<1 Min.
	CH <sub>3</sub> NCO	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHN <sub>2</sub>	(0.1)	4d	quantitat.	<1 Min.
	CH <sub>3</sub> NCS	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHN <sub>2</sub>	(0.1)	4e	quantitat.	1 Stde.
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NCS	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHN <sub>2</sub>	(0.1)	4f <sup>a)</sup>	40 %	4 Stdn.

Anthranilsäure- äthylester (1c)	CH <sub>3</sub> NCO C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NCO C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NCO	— — C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHN <sub>2</sub>	— — (0.1)	9a <sup>a)</sup> 9b 4h	quantitat. quantitat. 70%	1 Stde. 2 Stdn. 2 Stdn.
9a	—	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHN <sub>2</sub> + C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH	(0.1)	4g	quantitat.	12 Stdn. (in der Wärme sofort)
9b	—	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHN <sub>2</sub>	(0.1)	4h	quantitat.	12 Stdn.
2-Ureido-benzoesäure <sup>e)</sup>	—	CH <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	(2.5)	4i	30%	5 Tage
Anthranilsäure- äthylester (1e)	CH <sub>3</sub> NCS C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NCS	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHN <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHN <sub>2</sub>	(0.1) (0.1)	4j 4k	quantitat. quantitat.	4 Tage 4 Tage
3-Amino-naphthoesäure-(2)- methylester (8b)	CH <sub>3</sub> NCO CH <sub>3</sub> NCO <sup>e)</sup> CH <sub>3</sub> NCO	— — C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHN <sub>2</sub> + C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH	(0.1)	7c <sup>a)</sup> 7c 5d <sup>a)</sup>	90% 90% quantitat.	1/2 Stde. <sup>d)</sup> 4 Stdn. <sup>d)</sup> 12 Stdn. (in der Wärme sofort)
Anthranilsäure-methylester (1d)	CH <sub>3</sub> NCO	CH <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	(2.5)	10a <sup>a)</sup>	30%	4 Tage
Anthranilsäure- äthylester (1c)	CH <sub>3</sub> NCO C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NCO	CH <sub>2</sub> N <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	(2.5) (2.5)	10b <sup>a)</sup> 10c	30% 50%	4 Tage 1 Tag
3-Amino-naphthoesäure-(2)- methylester (8b)	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NCO	CH <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	(2.5)	11a)	50%	1 Tag

a) Bisher noch unbekannt. b) Im Gemisch mit *S*-Methyl-thiosalicylsäure-methylester. c) bzw. Methyl- oder Äthylester. d) Die Reaktion wird durch Zugabe von 0.1 Mol C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CHN<sub>2</sub> nicht beschleunigt. e) 8b + Äther im Verhältnis 1:10.

Versuche, höher homologe  $\omega$ -Phenylamino-carbonsäureamide auf analoge Weise herzustellen, sind in Gang. Über die Möglichkeit, die bisher als Komponenten der Reaktionen (1) und (2) verwendeten Stoffe durch andere, ähnlich gebaute zu ersetzen, wird in einer nächsten Mitteilung berichtet.

Herrn Prof. Dr. F. Arndt (Hamburg) und Herrn Prof. Dr. B. Eistert danken wir für ihr Interesse und wertvolle Anregungen. Wir danken außerdem Herrn Prof. Dr. B. Eistert und dem Fonds der Chemischen Industrie für Förderung der Arbeit durch Sachmittel, den Houillères du Bassin de Lorraine für die Fräulein M. Zander genehmigte Zeit für Forschung. Die Elementaranalysen wurden nach dem Verfahren von W. Walisch durch Herrn Dipl.-Chem. W. Marks ausgeführt. Fräulein R. Zander danken wir für ihre interessierte und gewissenhafte Mitarbeit.

## Beschreibung der Versuche

### Umsetzung von Salicylsäure-methylester (1a) mit Isocyanaten bzw. Isothiocyanaten

#### 1. 2,4-Dioxo-3-methyl-3,4-dihydro-2H-1,3-benzoxazin (4a)

a) Zu der Mischung von 1.0 g **1a** und 0.45 g Methylisocyanat (1.2 Mol-Äquivv.) wurde der zehnte bis zwanzigste Teil (0.5–1 ccm) einer äther. Diazomethan-Lösung aus 1 g Nitrosomethylharnstoff<sup>13)</sup> (0.05–0.1 Mol-Äquivv. Diazomethan) gegeben. Nach 9–13 Min. war die FeCl<sub>3</sub>-Reaktion negativ, und 1.15 g **4a** (quantitat.) hatten sich kristallin ausgeschieden, die in wenig Äther suspendiert und abgesaugt wurden. Schmp. (aus Äthanol) und Misch-Schmp. mit authent. **4a**<sup>14)</sup> 147°.

b) Analog Versuch a) mit 6.5 mg (0.008 Mol-Äquivv.) Phenyldiazomethan in 1 ccm Äther. Ausscheidung von 1.15 g **4a** erfolgte nach 9 Min. Nach Absaugen von **4a** wurde das äther. Filtrat i. Vak. etwas eingeengt und zu einer frischen Mischung von **1a** und Methylisocyanat gegeben. Es schied sich 0.95 g **4a** aus.

c) Analog Versuch a) mit 75 mg Diazoessigester (0.1 Mol-Äquivv.) in 1 ccm Äther. Nach 2 Tagen konnte keine Veränderung festgestellt werden.

2. a) Carbanilsäure-[2-methoxycarbonyl-phenylester] (**6a**): Zu der Mischung von 1.0 g **1a** und 0.95 g Phenyloisocyanat (ca. 1.2 Mol-Äquivv.) wurde 1 ccm einer äther. Diazomethan-Lösung aus 1 g Nitrosomethylharnstoff gegeben. Nach 3 Stdn. hatten sich 1.51 g **6a** (85%) kristallin ausgeschieden, die in etwas Äther suspendiert, abgesaugt und aus Äthanol/Wasser oder Petroläther umkristallisiert wurden. Schmp. und Misch-Schmp. mit authent. **6a**<sup>15)</sup> 104°.

b) 2,4-Dioxo-3-phenyl-3,4-dihydro-2H-1,3-benzoxazin (**4b**): Analog Versuch a) mit 65 mg Phenyldiazomethan (0.08 Mol-Äquivv.) in 1 ccm Äther. Als bald schieden sich Kristalle aus. Nach 3 Tagen wurde das Reaktionsprodukt in wenig Äther suspendiert, abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. und Misch-Schmp. mit authent. **4b**<sup>16)</sup> 244°. Ausb. 1.18 g (75%).

3. 4-Oxo-2-thioxo-3-methyl-3,4-dihydro-2H-1,3-benzoxazin (**4c**): Die Mischung von 1.0 g **1a** und 0.6 g Methylisothiocyanat (1.2 Mol-Äquivv.) wurde mit einer Lösung von 78 mg Phenyldiazomethan in 1 ccm Äther versetzt und 3 Stdn. im Sonnen- oder UV-Licht bestrahlt.

<sup>13)</sup> F. Arndt, Org. Syntheses Coll. Vol. II, 165 (1943).

<sup>14)</sup> A. Einhorn und C. Mettler, Ber. dtsh. chem. Ges. **35**, 3650 (1902).

<sup>15)</sup> Das nach Michael und Cobb<sup>7)</sup> dargestellte Vergleichspräparat, dessen Reinheit durch Elementaranalyse erwiesen war, schmolz bei 104° und nicht, wie angegeben, bei 117°.

<sup>16)</sup> B. S. Joshi, R. Srinivasan, R. V. Talavdekar und K. Venkataraman, Tetrahedron [London] **11**, 133 (1960).



Das Gemisch bildete zunächst eine gallertartige Masse, aus der **4c** in feinen Nadeln kristallisierte. Nach Aufschlännen in wenig Äther und Absaugen wurden 0.63 g **4c** (50%) vom Schmp. (aus Benzol/Petroläther) und Misch-Schmp. mit authent. **4c**<sup>17)</sup> 163° gewonnen.

Selbst nach längerer Einwirkung erfolgte ohne Katalysator keine der bisher beschriebenen Reaktionen.

### Umsetzung von 3-Hydroxy-naphthoesäure-(2)-methylester (**8a**) mit Isocyanaten bzw. Isothiocyanaten

#### 1. 2,4-Dioxo-3-methyl-3,4-dihydro-2H-naphth[2,3-e]-1,3-oxazin (**5a**)

a) Zu der Mischung von 1.0 g **8a** und 0.35 g *Methylisocyanat* wurden 0.3–0.5 ccm einer äther. *Diazomethan*-Lösung aus 1 g Nitrosomethylharnstoff gegeben. Nach 10 Min. hatten sich 1.1 g **5a** (quantitat.) kristallin ausgeschieden, die in wenig Äther suspendiert, abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert wurden. Schmp. 231°.

$C_{13}H_9NO_3$  (227.2) Ber. C 68.72 H 3.99 N 6.17 Gef. C 68.5 H 3.94 N 6.2

b) Analog war mit 0.4–0.5 ccm einer äther. *Diazoäthan*-Lösung aus 1 g Nitrosoäthylharnstoff die Reaktion nach 20 Min. unter Bildung von 1.1 g **5a** beendet.

c) Mit 20 mg *Phenyldiazomethan* in 1 ccm Äther erfolgte quantitat. Bildung von **5a** momentan.

d) Analog a) mit 56 mg *Diazoessigester* in 1 ccm Äther. Nach 2 Tagen wurden nur die unveränderten Ausgangsstoffe zurückgewonnen.

2. a) *Carbanilsäure*-[3-methoxycarbonyl-naphthyl-(2)-ester] (**7a**): 1.0 g **8a** wurde mit 0.8 g *Phenylisocyanat* und 1 ccm einer äther. *Diazomethan*-Lösung aus 1 g Nitrosomethylharnstoff versetzt. Momentan schieden sich 1.5 g **7a** (quantitat.) aus. Nach Aufschlännen in etwas Äther, Absaugen und Umkristallisieren aus Äthanol Schmp. 150–151°.

$C_{19}H_{15}NO_4$  (321.3) Ber. C 71.03 H 4.76 N 4.36 Gef. C 70.4 H 4.74 N 4.5

b) 2,4-Dioxo-3-phenyl-3,4-dihydro-2H-naphth[2,3-e]-1,3-oxazin (**5b**): Analog Versuch a) mit 0.15 g *Phenyldiazomethan* in 1.5 ccm Äther. Es bildete sich beinahe momentan ein Kristallkuchen, der **5b** im Gemisch mit wenig Ausgangsstoff und nicht identifizierten Nebenprodukten enthielt, aus denen es durch Umkristallisation aus Äthanol nur in niedriger Ausbeute isoliert werden konnte. Schmp. 308° (nach Sintern bei 268°) (Lit.<sup>16)</sup>: Sintern bei 265°, Schmp. 304°.

3. 4-Oxo-2-thioxo-3-methyl-3,4-dihydro-2H-naphth[2,3-e]-1,3-oxazin (**5c**): Der Mischung von 1.0 g **8a** und 0.45 g *Methylisothiocyanat* wurde eine Lösung von 0.2 g *Phenyldiazomethan* in 2 ccm Äther zugegeben. Kristallbildung setzte bereits nach 3 Min. ein. Am nächsten Tag wurde das Produkt in Äther suspendiert, abgesaugt und lieferte aus Benzol 0.8 g **5c** vom Schmp. 241° (Ausb. 66%).

$C_{13}H_9NO_2S$  (243.3) Ber. C 64.18 H 3.64 N 5.76 S 13.18  
Gef. C 63.8 H 3.65 N 5.8 S 12.3

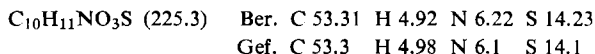
Keine dieser Umsetzungen fand in Abwesenheit eines Katalysators statt.

### Umsetzung von Thiosalicylsäure-methylester (**1b**) mit Isocyanaten bzw. Isothiocyanaten

1. a) *N-Methyl-thiocarbamidsäure*-S-[2-methoxycarbonyl-phenylester] (**6b**): 1.0 g **1b** wurde mit 0.4 g *Methylisocyanat* versetzt. Erst nach 5–6 Wochen langem Aufbewahren konnten aus

<sup>17)</sup> T. Ugai und M. Hayashi, J. pharmac. Soc. Japan [Yakugakuzasshi] **55**, 8 (1935), C. A. **29**, 3342<sup>7</sup> (1935).

dem öligen Reaktionsgemisch durch Zusatz von viel Petroläther 0.47 g (36%) **6b** ausgefällt werden: Schmp. 85° (aus Petroläther).



Aus der petroläther. Mutterlauge wurden 0.6 g Ausgangsstoff zurückgewonnen.

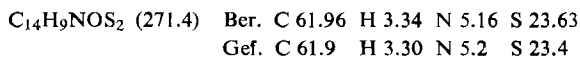
b) *2,4-Dioxo-3-methyl-3,4-dihydro-2H-1,3-benzothiazin (4d)*: 1.0 g **1b** wurde mit 0.4 g *Methylisocyanat* versetzt. Nach 30 Min. gab man eine äther. *Diazomethan*-Lösung aus 2.2 g Nitrosomethylharnstoff (2.5 Mol-Äquiv. Diazomethan) zu. Unter heftiger N<sub>2</sub>-Entwicklung schieden sich sofort 0.77 g **4d** (67%) vom Schmp. (aus Äthanol) und Misch-Schmp. mit authent. **4d**<sup>8)</sup> 119° aus. Die äther. Mutterlauge hinterließ nach Eindampfen i. Vak. 0.28 g *S-Methylthiosalicylsäure-methylester*, der durch den Schmp. (aus Petroläther) und Misch-Schmp. mit einem authent. Präparat<sup>18)</sup> 71° identifiziert wurde.

c) Analog Versuch a) erhielt man mit einer äther. *Diazoäthan*-Lösung aus 2.5 g Nitrosoäthylharnstoff momentan 0.69 g **4d** (60%). Die äther. Mutterlauge hinterließ nach Eindampfen ein stickstoffreies Öl, das nicht weiter verarbeitet wurde.

d) 1.0 g **1b** wurde mit 0.4 g *Methylisocyanat* und einer Lösung von 70 mg *Phenyldiazomethan* in 1 ccm Äther (0.1 Mol-Äquiv.) versetzt. Es erfolgte momentan Ausscheidung von 1.15 g **4d** (quantitat.).

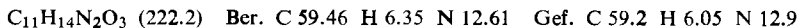
2. *2-Oxo-2-thioxo-3-methyl-3,4-dihydro-2H-1,3-benzothiazin (4e)*: 1.0 g **1b** wurde mit 0.5 g *Methylisothiocyanat* und einer Lösung von 70 mg *Phenyldiazomethan* in 1 ccm Äther versetzt. Nach einer Stde. wurde der gebildete Niederschlag von 1.2 g **4e** (nahezu quantit.) in wenig Äther suspendiert und abgesaugt. Schmp. (aus Äthanol) und Misch-Schmp. mit authent. **4e**<sup>8)</sup> 146.5° (Lit.<sup>8)</sup>: 144°.

3. *2-Oxo-2-thioxo-3-phenyl-3,4-dihydro-2H-1,3-benzothiazin (4f)*: 1.0 g **1b** wurde mit 1.0 g *Phenylisothiocyanat* und einer Lösung von 70 mg *Phenyldiazomethan* in 1 ccm Äther versetzt. Nach 4 Stdn. wurde der gebildete Niederschlag von 0.64 g **4f** (40%) in etwas Äther suspendiert, abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert: Gelbe Kristalle vom Schmp. 158.5°.



### Umsetzung von Anthranilsäure-äthylester (**1c**) mit Isocyanaten bzw. Isothiocyanaten

1. a) *N-Methyl-N'-[2-äthoxycarbonyl-phenyl]-harnstoff (9a)*: 1.0 g **1c** wurde mit 0.4 g *Methylisocyanat* versetzt. Nach 1 Stde. hatten sich 1.3 g **9a** (quantitat.) kristallin ausgeschieden. Nach Abpressen auf Ton aus Petroläther Schmp. 101° und nach Wiedererstarren bei 140–150° zweiter Schmp. bei 240°.



b) *2,4-Dioxo-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolin (4g)*: 1.0 g **9a** wurde mit einer Lösung von 50 mg *Phenyldiazomethan* in 1 ccm Äther und einigen Tropfen Äthanol versetzt. Nach 12 Stdn. wurde der kristalline Niederschlag in wenig Äther suspendiert, abgesaugt und ergab 0.72 g **4g** (quantitat.) vom Schmp. (aus Äthanol) und Misch-Schmp. mit authent. **4g**<sup>19)</sup> 242°. Die Cyclisierung erfolgte momentan auf Zugabe von *Phenyldiazomethan* zur heißen äthanol. Lösung von **9a**.

<sup>18)</sup> P. Friedländer, Liebigs Ann. Chem. **351**, 402 (1907).

<sup>19)</sup> R. F. Rekker, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **83**, 1039 (1964).

c) *2,4-Dioxo-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolin* (**4i**): 1.0 g *2-Ureido-benzoesäure* bzw. ihr *Methyl- oder Äthylester* wurde mit einer äther. *Diazomethan-Lösung* aus 10 g Nitrosomethylharnstoff versetzt. Nach 5 Tagen wurde von unverändertem Ausgangsstoff abfiltriert, der Äther i. Vak. eingedampft und der kristalline Rückstand aus wenig Äthanol umkristallisiert: Ausb. 0.45 g **4i** (ca. 30%) vom Schmp. und Misch-Schmp. mit authent. **4i**<sup>20</sup> 165°.

2.a) *N-Phenyl-N'-(2-äthoxycarbonyl-phenyl)-harnstoff* (**9b**): 1.0 g **1c** wurde mit 1.2 g *Phenylisocyanat* versetzt. Nach 2 Stdn. hatten sich 1.85 g **9b** (quantitat.) vom Schmp. (aus Benzol/Petroläther) und Misch-Schmp. mit authent. **9b**<sup>21</sup> 146° ausgeschieden.

$C_{16}H_{16}N_2O_3$  (284.3) Ber. C 67.60 H 5.67 N 9.85 Gef. C 67.7 H 5.66 N 10.3

b) *2,4-Dioxo-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolin* (**4h**): 1.0 g **1c** wurde mit 1.2 g *Phenylisocyanat* und der Lösung von 70 mg *Phenyldiazomethan* in 1 ccm Äther versetzt. Nach 2 Stdn. hatte sich 1.0 g **4h** (70%) vom Schmp. (aus Äthanol) und Misch-Schmp. mit authent. **4h**<sup>22</sup> 283° kristallin ausgeschieden.

1.0 g **9b** wurde durch Zugabe von 50 mg *Phenyldiazomethan* zu seiner äther. Suspension oder Äthanol. Lösung innerhalb 12 Stdn. vollständig in **4h** umgewandelt.

3. *4-Oxo-2-thioxo-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolin* (**4j**): 1.0 g **1c** wurde mit 0.5 g *Methylisothiocyant* und der Lösung von 70 mg *Phenyldiazomethan* in 1 ccm Äther versetzt. Nach 4 Tagen hatten sich 1.15 g **4j** (quantitat.) kristallin ausgeschieden, die nach Absaugen mit wenig Äther und Umkristallisieren aus Äthanol den Schmp. und Misch-Schmp. mit authent. **4j**<sup>23</sup> 267° zeigten.

4. *4-Oxo-2-thioxo-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolin* (**4k**): Wie Versuch 3) mit 0.82 g *Phenylisothiocyant*. Ausbeute nach 4 Tagen 1.6 g (quantitat.). Schmp. (aus Äthanol) und Misch-Schmp. mit authent. **4k**<sup>24</sup> 307°.

#### Umsetzung von 3-Amino-naphthoesäure-(2)-methylester (**8b**) mit Methylisocyanat

*N-Methyl-N'-(3-methoxycarbonyl-naphthyl-(2))-harnstoff* (**7c**) und *2,4-Dioxo-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-naphtho[2,3-e]pyrimidin* (**5d**)

a) 0.3 g **8b** wurden 1. unverdünnt, 2. unter Zugabe von 3 g Äther mit 0.35 g *Methylisocyanat* versetzt. Nicht umgesetztes Methylisocyanat wurde bei 1. nach ca. 1/2 Stde. und bei 2. nach 4 Stdn. i. Vak. entfernt und der Rückstand in Äther suspendiert, abgesaugt und aus Benzol/Petroläther umkristallisiert. Er betrug in beiden Fällen 0.35 g **7c** (90%) vom Schmp. 173°, Wiedererstarren bei 175° und zweitem Schmelzen bei 330°.

$C_{14}H_{14}N_2O_3$  (258.3) Ber. C 65.10 H 5.46 N 10.85 Gef. C 65.2 H 5.58 N 10.4

b) Bei Wiederholung von Versuch a) 1. und 2. mit 20 mg *Phenyldiazomethan* wurden 1. nach 1/2 Stde., 2. nach 3 1/2—4 Stdn. 0.35 g **7c** gewonnen. Das noch durch Spuren Phenyldiazomethan verunreinigte Rohprodukt cyclisierte beim Versuch der Umkristallisation aus Äthanol sofort zu **5d**: In Äthanol schwer lösliche Kristalle vom Schmp. 332°.

$C_{13}H_{10}N_2O_2$  (226.2) Ber. C 69.03 H 4.46 N 12.39 Gef. C 68.8 H 4.40 N 12.4

<sup>20</sup> F. Arndt, L. Loewe und L. Ergener, Rev. Fac. Sci. Univ. Istanbul **13A**, 103 (1948).

<sup>21</sup> C. Paal, Ber. dtsh. chem. Ges. **27**, 977 (1894). Eine Elementaranalyse wird an dieser Stelle nicht angegeben.

<sup>22</sup> B. Taub und J. B. Hino, J. org. Chemistry **26**, 5238 (1961).

<sup>23</sup> C. Párkányi, Collect. czechoslov. chem. Commun. **26**, 998 (1961), C. A. **55**, 18752 a b (1961). Das Produkt schmolz bei 267° und nicht, wie angegeben, bei 257°.

<sup>24</sup> N. N. Vereshchagina und I. Y. Postovskii, J. allg. Chem. **34**, 1745 (1964), C. A. **61**, 8307 f (1964).

c) Versuch a) 1. wurde mit 20 mg *Phenyldiazomethan* in 1 ccm Äther und einigen Tropfen Äthanol wiederholt. Cyclisierung zu **5d** erfolgte bei Raumtemperatur nach 12 Std., auf dem Wasserbad momentan, Ausb. quantitativ.

### Glycinamide

*2-Methoxycarbonyl- und 2-Äthoxycarbonyl-anilinoessigsäure-methylamid (10a, b)*

a) 1.0 g *Anthraniisäure-äthylester (1c)* wurde mit 0.4 g *Methylisocyanat* und einer äther. *Diazomethan*-Lösung aus 2.5 g Nitrosomethylharnstoff versetzt. Es setzte sofort lebhaft Stickstoffentwicklung ein. Nach 4 Tagen wurde der Äther i. Vak. eingedampft und der ölige Rückstand 20mal mit je 10 ccm kaltem Petroläther extrahiert, bis er eine feste Konsistenz annahm; aus Petroläther feine Nadeln vom Schmp. 120°, Ausb. 0.43 g **10b** (30%).

$C_{12}H_{16}N_2O_3$  (236.3) Ber. C 60.99 H 6.83 N 11.86 Gef. C 60.4 H 6.79 N 11.6

b) Versuch a) wurde mit 1 g *Anthraniisäure-methylester (1d)* wiederholt: man erhielt 0.45 g **10a** (30%) vom Schmp. 122° (aus Petroläther).

$C_{11}H_{14}N_2O_3$  (222.2) Ber. C 59.46 H 6.35 N 12.61 Gef. C 59.4 H 6.38 N 12.5

0.1 g **10a** oder **b** wurde mit 10 ccm 2n NaOH versetzt und 15 Min. Wasserdampf durchgeleitet. Das Destillat wurde in 2n HCl aufgefangen und hinterließ nach Eindampfen Methylaminhydrochlorid. Der mit Wasserdampf nicht übergegangene Rückstand wurde mit HCl angesäuert, ausgeäthert und ergab nach Abdampfen des Äthers *Phenylglycin-o-carbonsäure* vom Schmp. (aus Methanol/Wasser) und Misch-Schmp. mit einem authent. Präparat<sup>25</sup> 216°.

0.2 g **10a** oder **b** wurden mit ca. der doppelten Menge *Natriumhydroxid* geschmolzen; die erkaltete Schmelze wurde in Wasser gelöst und mit Salzsäure angesäuert; auf Zugabe von wenig  $FeCl_3$ -Lösung schied sich aus der Lösung *Indigo* aus, dessen Identität mit authent. *Indigo* aus der Übereinstimmung der IR-Spektren hervorging.

[*2-Äthoxycarbonyl-anilino*]-essigsäureanilid (**10c**): Zu der Mischung von 1.0 g **1c** und 1.2 g *Phenylisocyanat* wurde die äther. *Diazomethan*-Lösung aus 2.5 g Nitrosomethylharnstoff gegeben. Am nächsten Tag hatten sich 0.9 g **10c** (50%) ausgeschieden; aus Äthanol Schmp. und Misch-Schmp. mit authent. **10c**<sup>26</sup> 166°.

[*3-Methoxycarbonyl-naphthyl-(2-amino)*]-essigsäureanilid (**11**): 1.0 g *3-Amino-naphthoesäure-(2)-methylester (8b)* wurde mit 0.7 g *Phenylisocyanat* und einer äther. *Diazomethan*-Lösung aus 1.5 g Nitrosomethylharnstoff versetzt. Am nächsten Tag hatten sich 0.85 g **11** (50%) vom Schmp. 170° (aus Benzol/Petroläther) ausgeschieden.

$C_{20}H_{18}N_2O_3$  (332.4) Ber. C 71.83 H 5.43 N 8.38 Gef. C 71.6 H 5.54 N 8.1

Etwas **11** wurde mit ca. der doppelten Menge *Natriumhydroxid* geschmolzen. Die Schmelze färbte sich an der Luft dunkelblau. Der nach Aufnehmen in Wasser ausgeschiedene 5.6; 5'-6'-*Dibenzo-indigo* wurde auf Grund der Übereinstimmung seines IR-Spektrums mit dem IR-Spektrum der authent. Verbindung<sup>27</sup> identifiziert.

<sup>25</sup> H. E. Fierz-David und L. Blangey, Grundlegende Operationen der Farbenchemie, 5. Aufl., S. 306, Wien 1943; zit. in Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie, 4. Aufl., E II 14, 225, Springer-Verlag, Berlin 1951.

<sup>26</sup> D. Vorländer und H. Weissbrenner, Ber. dtsch. chem. Ges. **33**, 555 (1900).

<sup>27</sup> H. E. Fierz und R. Tobler, Helv. chim. Acta **5**, 557 (1922).