

Giuseppe Bonola und Enrico Sianesi

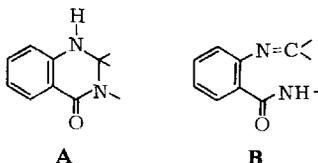
Ultraviolett-spektroskopische Untersuchungen über 2.3-Dihydro-1*H*-chinazolone-(4) und tautomere Azomethine

Aus den Forschungslaboratorien der Recordati s. a. s., Mailand, Italien

(Eingegangen am 19. Mai 1969)

Die UV-Spektroskopie bewährt sich als bequemes Hilfsmittel zum Konstitutionsbeweis der aus prim. oder sek. Anthranilsäureamiden und Carbonylverbindungen erhältlichen Kondensationsprodukte, für welche sowohl die 2.3-Dihydro-1*H*-chinazolone-(4)-, als auch die tautomere Azomethinstruktur in Betracht zu ziehen ist.

Die Kondensationsprodukte aus primären oder sekundären 2-Amino-benzoesäureamiden und Aldehyden oder Ketonen werden im allgemeinen als 2.3-Dihydro-1*H*-chinazolone-(4) (**A**) bezeichnet, obwohl ihre Konstitution nur in besonderen Fällen¹⁻³⁾ durch Oxydation zu den entsprechenden 3*H*-Chinazolonen-(4) bewiesen wurde. Die tautomere Azomethinstruktur **B** wurde weniger in Betracht gezogen.



Nach *Smith* und *Stephen*²⁾ treten während der Kondensation als isolierbare Zwischenprodukte Azomethine auf, die aber mehr oder weniger unbeständig sind und sich leicht in die tautomeren 2.3-Dihydro-1*H*-chinazolone-(4) umwandeln; Ausnahmefälle sind die aus 2-Amino-benzoesäureamid und 3-Nitro- oder 4-Nitro-benzaldehyd erhaltenen und als 2-[3-Nitro-benzylidenamino]- bzw. 2-[4-Nitro-benzylidenamino]-benzoesäureamid angesehenen Kondensationsprodukte, die unter den üblichen Cyclisierungsbedingungen unverändert blieben. In der Literatur^{3,4)} sind noch weitere 2-Benzylidenamino-benzoesäureamide als isolierbare Zwischenprodukte beschrieben.

Demzufolge mußten wir im Laufe unserer Untersuchungen über 3-substituierte 2.3-Dihydro-1*H*-chinazolone-(4) von möglichem pharmakologischem Interesse⁵⁾ die Konstitution der hergestellten Produkte eindeutig ermitteln. Für die Routinekontrolle

1) *J. R. Feldman* und *E. C. Wagner*, *J. org. Chemistry* **7**, 31 (1942).

2) *T. A. K. Smith* und *H. Stephen*, *Tetrahedron* [London] **1**, 38 (1957).

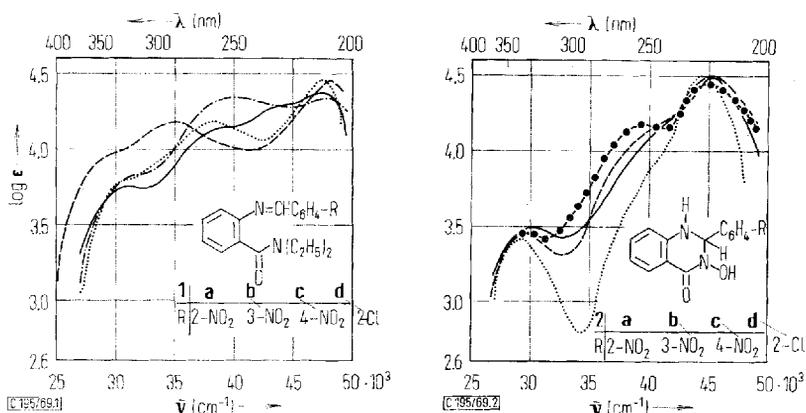
3) *F. Russo* und *M. Ghelardoni*, *Ann. Chimica* [Roma] **56**, 839 (1966).

4) *G. Pala* und *A. Mantegani*, *Gazz. chim. ital.* **94**, 595 (1964).

5) *G. Bonola* und *E. Sianesi*, *J. med. Chem.*, im Druck.

ist die oxydative Umwandlung in die entsprechenden 3*H*-Chinazolone-(4) sowie deren Synthese als Vergleichssubstanzen zu umständlich. Für den genannten Zweck erwies sich die UV-Absorptionsspektroskopie⁶⁾ als aussichtsreich, da, wie erwartet, große Unterschiede zwischen den chromophoren Systemen der beiden in Betracht kommenden Tautomeren bestehen.

Einige als Modellsubstanzen anwendbare echte Azomethine haben wir aus Anthranilsäure-diäthylamid und 2-Nitro-, 3-Nitro-, 4-Nitro- und 2-Chlor-benzaldehyd hergestellt. Ihre UV-Spektren (Abbild. 1) stimmen mit den beschriebenen⁷⁾ Spektren der Anile der gleichen Aldehyde gut überein.



Abbild. 1. UV-Spektren von **1a** ———, **1b** ····, **1c** - - - - und **1d** ···· in Methanol

Abbild. 2. UV-Spektren von **2a** ———, **2b** - - - -, **2c** ···· und **2d** ···· in Methanol

Die von uns aus Aldehyden oder Ketonen und substituierten Anthranilsäureamiden hergestellten Produkte⁵⁾ zeigen dagegen ein anderes Verhalten. Ihre Spektren sind durch zwei Maxima bei rund 220 nm ($\log \epsilon = 4.5$) und 340 nm ($\log \epsilon = 3.4$) gekennzeichnet (vgl. die Beispiele in Abbild. 2)⁸⁾. Man kann daraus schließen, daß es sich um 2.3-Dihydro-1*H*-chinazolone-(4)-Verbindungen handelt⁹⁾.

Neben den zwei erwähnten Maxima zeigen die Spektren einiger 2.3-Dihydro-1*H*-chinazolone-(4) weitere Maxima oder Inflexionen, die offenbar isolierten chromophoren Systemen, z.B. den stark absorbierenden 2-Arylgruppen in **2a**–**c**, zuzuschreiben sind.

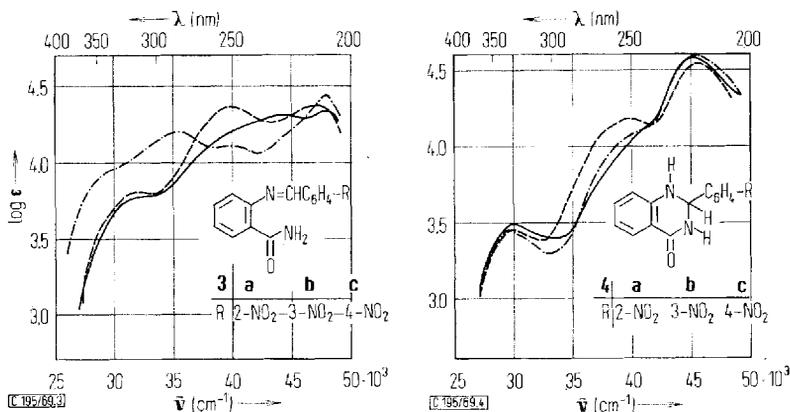
6) UV-Spektren einiger 2.3-Dihydro-1*H*-chinazolone-(4) wurden von *H. Böhme* und *H. Böing* [Arch. Pharm. **293**, 1011 (1960); **294**, 556 (1961)] wiedergegeben. Die tautomere Azomethinstruktur wurde jedoch nicht diskutiert.

7) *P. Grammaticakis*, Bull. Soc. chim. France **1951**, 965.

8) Bei den 1-Alkyl-2.3-dihydro-1*H*-chinazolonen-(4) fallen die beiden Maxima bei rund 225 nm ($\log \epsilon = 4.5$) bzw. 355 nm ($\log \epsilon = 3.5$) auf [vgl. *K. H. Hauptmann*, Arzneimittel-Forsch. **15**, 610 (1965)].

9) Maxima bei rund 220 nm und 345 nm zeigen auch die von uns aufgenommenen Spektren einiger zuverlässiger 2.3-Dihydro-1*H*-chinazolone-(4) der Literatur¹⁾ sowie die von *Böhme* und *Böing*⁶⁾ wiedergegebenen Spektren.

Die UV-Spektren zeigen also, daß wir auch mit 2-Nitro-, 3-Nitro- und 4-Nitrobenzaldehyd 2,3-Dihydro-1H-chinazolone-(4) erhielten, sogar bei Kondensationsbedingungen, die eine bevorzugte Bildung der Azomethine erwarten ließen. Es war darum interessant, die Struktur der von *Smith* und *Stephen*²⁾ als Azomethine **3a** – **c** angesehenen Verbindungen ebenfalls spektroskopisch zu untersuchen. Als wir Anthranilsäureamid mit 2-Nitro-, 3-Nitro- bzw. 4-Nitrobenzaldehyd nach den Angaben der genannten Autoren in Äthanol erhitzten, erhielten wir Verbindungen, deren Schmelzpunkte mit den beschriebenen gut übereinstimmen. Aus den Spektren geht jedoch hervor, daß nur für das Kondensationsprodukt aus 2-Nitrobenzaldehyd die vorgeschlagene Azomethinstruktur **3a** (Abbild. 3) bestätigt werden konnte, während die beiden anderen Verbindungen als 2-[3-Nitro-phenyl]- (**4b**) bzw. 2-[4-Nitro-phenyl]-2,3-dihydro-1H-chinazolone-(4) (**4c**) (Abbild. 4) zu bezeichnen sind. Zur Vervollständigung zeigt die Abbild. 4 auch das UV-Spektrum von **4a**, das durch die beschriebene²⁾ Tautomerisierung von **3a** erhalten wurde¹⁰⁾. Die Darstellung von authentischem **3b** und **3c** (siehe UV-Spektren in Abbild. 3) gelang erst, als wir die Reaktion bei Raumtemperatur durchführten und auf jedes Umkristallisieren der erhaltenen Produkte verzichteten.



Abbild. 3. UV-Spektren von **3a** —, **3b** - - - und **3c** · · · in Methanol

Abbild. 4. UV-Spektren von **4a** —, **4b** · · · und **4c** - - - in Methanol

Die Absorption von **1a** – **c** ist im wesentlichen mit der von **3a** – **c** gut vergleichbar; man merkt keine Verschiebung der Maxima, wie sie auf Grund der von uns beobachteten Hypsochromie des UV-Spektrums des 2-Amino-benzoesäure-diäthylamids gegenüber dem Spektrum des 2-Amino-benzoesäureamids¹¹⁾ erwartet werden konnte.

¹⁰⁾ Im NMR-Spektrum zeigt **3a** das charakteristische Signal für das Azomethinproton (τ 1.08), während die cyclische Verbindung **4a** unterhalb τ 1.7 kein Signal aufweist [vgl. dazu *M. G. Bressi, G. Cantarelli, M. Carissimi, A. Cattaneo und F. Ravenna, Farmaco (Pavia), Ed. sci. 24, 199 (1969)*].

¹¹⁾ Anthranilsäureamid zeigt Maxima bei 208 nm ($\log \epsilon = 4.36$), 247 nm ($\log \epsilon = 3.94$) und 325 nm ($\log \epsilon = 3.56$), Anthranilsäure-diäthylamid absorbiert bei 208 nm ($\log \epsilon = 4.32$), 225 nm (Inflexion, $\log \epsilon = 4.0$) und 294 nm ($\log \epsilon = 3.43$).

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die UV-Spektroskopie ein bequemes Hilfsmittel zur Unterscheidung der 2,3-Dihydro-1*H*-chinazolone-(4) von den tautomeren Azomethinen darstellt.

Beschreibung der Versuche

Die UV-Spektren wurden in Methanol mit einem Optica CF4-R Spektrophotometer im Bereich 230–400 nm und mit einem Optica Densitronic Spektrophotometer im Bereich 230–200 nm gemessen. Die NMR-Spektren wurden in DMSO (TMS als innerer Standard) mit dem Varian A 60 aufgenommen. Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

2-[2-Nitro-benzylidenamino]-benzoesäure-diäthylamid (**1a**): 1.51 g (10 mMol) 2-Nitro-benzaldehyd und 1.92 g (10 mMol) Anthranilsäure-diäthylamid wurden in 10 ccm absol. Äthanol 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand aus Cyclohexan umkristallisiert: 1.50 g (46%), Schmp. 85–86°.

$C_{18}H_{19}N_3O_3$ (325.4) Ber. C 66.45 H 5.89 N 12.92 Gef. C 66.52 H 5.74 N 12.71

NMR: $-N=CH-$ δ 1.12.

2-[3-Nitro-benzylidenamino]-benzoesäure-diäthylamid (**1b**): Aus 1.51 g (10 mMol) 3-Nitro-benzaldehyd und 1.92 g (10 mMol) Anthranilsäure-diäthylamid wurden analog 2.6 g (80%) **1b** erhalten. Schmp. 116.5–118.5° (aus Cyclohexan).

$C_{18}H_{19}N_3O_3$ (325.4) Ber. C 66.45 H 5.89 N 12.92 Gef. C 66.41 H 6.11 N 12.71

2-[4-Nitro-benzylidenamino]-benzoesäure-diäthylamid (**1c**): Aus 1.51 g (10 mMol) 4-Nitro-benzaldehyd und 1.92 g (10 mMol) Anthranilsäure-diäthylamid wurden analog 1.63 g (50%) **1c** erhalten. Schmp. 115–117° (aus Cyclohexan).

$C_{18}H_{19}N_3O_3$ (325.4) Ber. C 66.45 H 5.89 N 12.92 Gef. C 66.19 H 6.08 N 12.77

2-[2-Chlor-benzylidenamino]-benzoesäure-diäthylamid (**1d**): Aus 1.40 g (10 mMol) 2-Chlor-benzaldehyd und 1.92 g (10 mMol) Anthranilsäure-diäthylamid wurden analog 1.64 g (52%) **1d** erhalten. Schmp. 66.5–68.5° (aus Cyclohexan).

$C_{18}H_{19}ClN_2O$ (314.8) Ber. C 68.67 H 6.08 Cl 11.26 N 8.90

Gef. C 68.66 H 5.89 Cl 11.22 N 8.66

2-[3-Nitro-benzylidenamino]-benzoesäureamid (**3b**): Eine Lösung von 1.36 g (10 mMol) Anthranilsäureamid in 25 ccm absol. Äthanol wurde mit einer Lösung von 1.51 g (10 mMol) 3-Nitro-benzaldehyd in 40 ccm absol. Äthanol vermischt. Der allmählich ausgefallene Niederschlag wurde abgesaugt, mit Äthanol gewaschen und bei Raumtemp. i. Vak. getrocknet: 2.20 g (82%), Schmp. 169–171° (in einem auf rund 160° vorerwärmten Bad).

$C_{14}H_{11}N_3O_3$ (269.3) Ber. C 62.45 H 4.12 N 15.61 Gef. C 62.33 H 4.12 N 15.50

NMR: $-N=CH-$ δ 1.22.

2-[4-Nitro-benzylidenamino]-benzoesäureamid (**3c**): Aus 1.36 g (10 mMol) Anthranilsäureamid und 1.51 g (10 mMol) 4-Nitro-benzaldehyd wurden analog 2.10 g (78%) **3c** erhalten. Schmp. 160–161° (in einem auf rund 155° vorerwärmten Bad).

$C_{14}H_{11}N_3O_3$ (269.3) Ber. C 62.45 H 4.12 N 15.61 Gef. C 62.46 H 4.20 N 15.50

NMR: $-N=CH-$ δ 1.25.