

Lilly Capuano, Wolfgang Ebner<sup>1)</sup> und Jürgen Schrepfer<sup>2)</sup>

Heterocyclisierungen, VI<sup>3)</sup>

## Cyclische Hydroxamsäuren und Thiohydroxamsäuren aus der Chinazolinreihe, Oxo-thioxo-tetrahydro-pyrido-pyrimidine und Lumazine

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität des Saarlandes, Saarbrücken

(Eingegangen am 1. August 1969)

Eine verbesserte Synthese von 1-Hydroxy-chinazolinen aus *o*-Hydroxylamino-benzoesäure-äthylester (**2**) und Methylisocyanat<sup>4)</sup> durch Katalyse mit äthanolischer Kalilauge wird beschrieben<sup>1)</sup>. – **2** addiert Isothiocyanate am N unter Bildung von **7**; dieses cyclisiert in Gegenwart von Triäthylamin, Methylisocyanat/Triäthylamin oder Diazomethan zu den cyclischen Thiohydroxamsäuren **11** bzw. ihren Derivaten. Isothiocyanate reduzieren **11** in Gegenwart von Triäthylamin zu den Chinazolinen **10**. – Die Ester der 2-Amino-nicotinsäure und 3-Amino-picolinsäure (**14** bzw. **16**) bilden mit Isothiocyanaten und Pyridin in der Hitze die Oxo-thioxo-pyrido-pyrimidine **15** bzw. **17**; 3-Amino-pyrazin-carbonsäure-(2)-methylester (**21**) liefert mit Phenylisocyanat in Pyridin 3-Phenyl-lumazin (**22**)<sup>2)</sup>.

### Heterocyclisations, VI<sup>3)</sup>: Cyclic Hydroxamic and Thiohydroxamic Acids in the Quinazoline Series, Oxo-thioxo-tetrahydro-pyridopyrimidines and Lumazines

An improved synthesis of 1-hydroxyquinazolines from ethyl 2-hydroxyaminobenzoate (**2**) and methyl isocyanate using ethanolic potassium hydroxide as a catalyst is presented. – **2** adds isothiocyanates to its nitrogen to form **7**; this undergoes cyclisation in the presence of triethylamine, methylisocyanate/triethylamine or diazomethane to give the cyclic thiohydroxamic acids **11** or their derivatives, respectively. Isothiocyanates in the presence of triethylamine reduce **11** to the quinazolines **10**. – On heating with isothiocyanates in pyridine, the esters of 2-aminonicotinic acid and 3-aminopicolinic acid (**14** and **16**) yield the oxo-thioxo-pyridopyrimidines **15** and **17**, respectively. Methyl 3-aminopyrazine-2-carboxylate (**21**) reacts with phenyl isocyanate in pyridine to produce 3-phenyllumazine (**22**).

*o*-Hydroxylamino-benzoesäure-äthylester (**2**) bildet mit Methylisocyanat ohne Katalysator das *N*-Carbamoylderivat **3**, das in Gegenwart von Phenyl Diazomethan zum Benzisoxazolone **6** cyclisiert<sup>4)</sup>; bei kurzer Einwirkung von Triäthylamin als Katalysator dagegen liefert **2** mit Methylisocyanat das Dicarbamoylderivat **1**, während es in Gegenwart von Phenyl Diazomethan über **1** hinaus je nach den Mengenverhältnissen Derivate des 1-Hydroxy-chinazolins (**4**) oder des Oxadiazolo[2.3-*a*]chinazolins (**5**) bildet. In der vorliegenden Untersuchung wurden die Cyclisierungen von **3** zu **6**

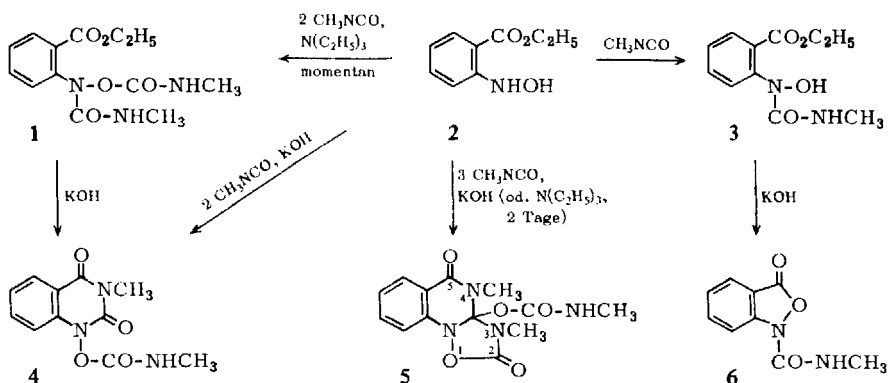
<sup>1)</sup> Aus der noch nicht abgeschlossenen Dissertat. *W. Ebner*, Univ. Saarbrücken.

<sup>2)</sup> Aus der Diplomarb. *J. Schrepfer*, Univ. Saarbrücken 1969.

<sup>3)</sup> V. Mitteil.: *L. Capuano, M. Welter* und *R. Zander*, Chem. Ber. **102**, 3698 (1969).

<sup>4)</sup> *L. Capuano* und *W. Ebner*, Chem. Ber. **102**, 1480 (1969).

und von **1** zu **4** sowie auch die Cyclisierung von **2** mit 2 bzw. 3 Moll. Methylisocyanat zu **4** bzw. **5** mit bestem Erfolg in Gegenwart von äthanolischer Kalilauge anstelle von Phenyldiazomethan durchgeführt. Auch bei längerer Einwirkung von Triäthylamin auf eine Mischung von **2** und überschüssigem Methylisocyanat wurde über **1** hinaus die Bildung von **5** beobachtet.

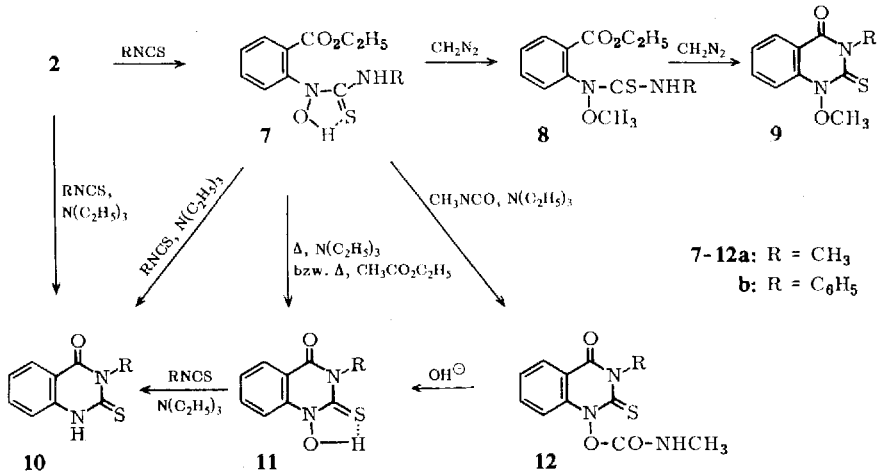


Ähnlich wie mit Methylisocyanat reagiert **2** mit Methyl- und Phenylisothiocyanat *ohne Katalysator* unter Bildung der bisher noch nicht beschriebenen *o*-[*N*<sup>1</sup>-Hydroxythioureido]-benzoesäure-ester **7a**, **b** in nahezu quantitativer Ausbeute. Sie geben Farbreaktionen mit FeCl<sub>3</sub> und zeigen im IR-Spektrum (KBr) eine breite Absorptionsbande zwischen 3571 und 2500/cm, die für OH in Chelatbindung spricht; aus ihr ragen die NH-Bande bei 3333 bzw. 3268/cm und die CH-Banden hervor. Im Gegensatz zu **3** zeigen sie keine Neigung zur Bildung von Benzisoxazolonen, sondern gehen in Gegenwart von *Triäthylamin* bei 35° bzw. Essigester bei Siedetemperatur in die cyclischen Thiohydroxamsäuren **11a**, **b** über, von denen bisher noch kein Vertreter bekannt ist. Sie zeigen in äthanolischer Lösung grünblaue bzw. dunkelblaue FeCl<sub>3</sub>-Reaktion und sind im IR-Spektrum (KBr) durch eine breite OH-Bande um 3333/cm, überlagert von den CH-Schwingungen, und eine CO-Bande bei 1698 bzw. 1709/cm charakterisiert.

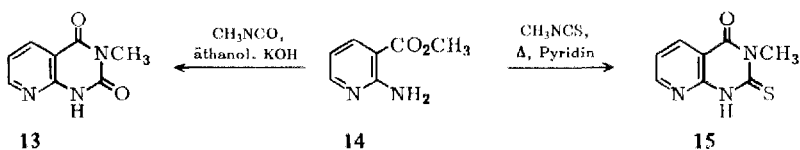
Die Cyclisierung von **7a**, **b** erfolgt auch bei längerer Einwirkung von Diazomethan unter gleichzeitiger Methylierung der OH-Gruppe zu den Methyläthern **9a**, **b** der cyclischen Thiohydroxamsäuren, möglicherweise über die acyclischen *O*-Methyl-derivate **8a**, **b**; in der Tat konnte bei kurzer Einwirkung von Diazomethan auf **7b** ein Derivat gefaßt werden, dessen Alkoxygehalt auf den für **8b** berechneten stimmt. Die Konstitution von **9a**, **b** wurde gleichfalls durch Methoxygehalt und IR-Spektren (KBr) (Fehlen der OH-Bande im Bereich von 3333/cm) begründet.

Bei Raumtemperatur erfolgt die Cyclisierung von **7a** mit Methylisocyanat in Gegenwart von Triäthylamin unter gleichzeitiger Carbamylierung der Hydroxylgruppe momentan und in ausgezeichneter Ausbeute zu dem Chinazolinderivat **12a**, das durch das IR-Spektrum (KBr) (scharfe NH-Bande bei 3333 und außer der Amid-CO-Bande bei 1697 noch eine Urethan-CO-Bande bei 1782/cm) charakterisiert ist. Aus **12a** kann **11a** durch alkalische Hydrolyse fast ohne Verluste gewonnen werden. Dagegen führte der analoge Versuch der Cyclisierung von **7b** mit Methylisocyanat

und Triäthylamin nur zu Abbauprodukten, von denen *N,N'*-Dimethyl-harnstoff und elementarer Schwefel identifiziert wurden. Es gelang auch nicht, mit Hilfe von Triäthylamin **2** bzw. seine Monothiocarbamoylderivate **7a, b** und **11a, b** mit einem zweiten Mol. Isothiocyanat an der Hydroxylgruppe zu carbamoylieren: unter diesen Bedingungen werden stets nur die bereits bekannten Oxo-thioxo-tetrahydro-chinazoline **10a, b** erhalten. Offenbar üben die Isothiocyanate im Gegensatz zu den Isocyanaten einen reduzierenden Effekt auf die Thiohydroxamsäuren aus. Da jedoch **7a, b** und **11a** in Abwesenheit von Triäthylamin gegen Senföle beständig sind, ist möglicherweise Triäthylamin der Katalysator dieser Reduktionen.



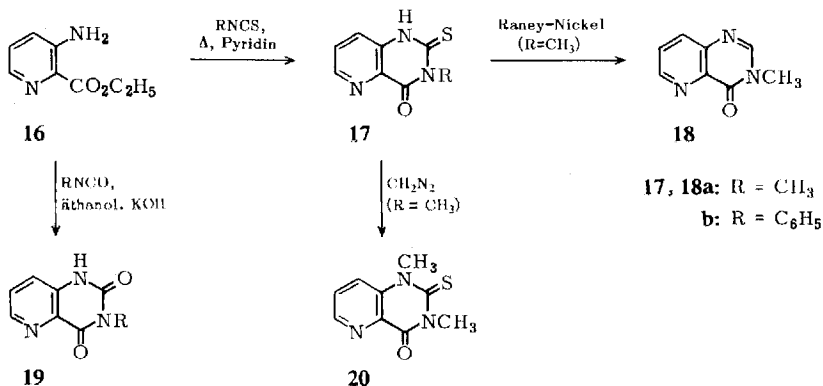
Nachdem kürzlich<sup>3)</sup> der Einbau von Isocyanaten zwischen die NH<sub>2</sub>-Gruppe und das Ester-CO des 2-Amino-nicotinsäure-methylesters (**14**) und 3-Amino-picolinsäure-äthylesters (**16**) zu den Dioxo-tetrahydro-pyrido-pyrimidinen **13** und **19** mit Hilfe von äthanolischer Kalilauge als Katalysator gelungen war, versuchten wir, diese Ester unter ähnlichen Bedingungen auch mit Isothiocyanaten umzusetzen. Wegen der geringen Reaktivität der Senföle erfolgten diese Reaktionen indessen weder mit Triäthylamin noch mit äthanolischer Kalilauge. Es gelang jedoch, **14** durch 1–2stdg. Kochen mit Methylisothiocyanat in Pyridin, das gleichzeitig als Lösungsmittel und als Katalysator fungiert, in 60proz. Ausbeute in das noch nicht beschriebene Oxo-thioxo-tetrahydro-pyrido[2.3-*d*]pyrimidin **15** überzuführen. Das IR-Spektrum (KBr) von **15** zeigt außer der CO-Bande bei 1692/cm einen breiten Absorptionsbereich zwischen 2500 und 3226/cm; aus diesem ragt eine Spitze bei 3125/cm heraus, die noch der NH-Frequenz zugeordnet werden könnte, und außer den CH-Schwingungen ein Muster von 3 Banden bei 2778, 2857 und 2899/cm, das auch in den Spektren der



weiter unten beschriebenen Oxo-thioxo-tetrahydro-pyrido[3.2-*d*]pyrimidine **17a, b** auftritt und möglicherweise für die Verbindungsreihe charakteristisch ist. Mit Phenylisothiocyanat reagiert **14** selbst nach mehrstündigem Kochen in Pyridin nicht.

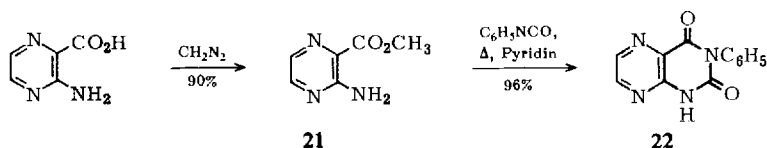
Erwartungsgemäß erfolgt die Reaktion von **16** mit Isothiocyanaten leichter als die von **14**, da die Aminogruppe in  $\beta$ -Stellung zum Ringstickstoff nucleophiler ist als in  $\alpha$ -Stellung: **16** geht bereits bei kurzem Erhitzen mit Methyl- oder Phenylisothiocyanat in Pyridin nahezu quantitativ in **17a, b** über; diese zeigen im IR-Spektrum (KBr) eine CO-Bande bei 1709 bzw. 1730/cm und ähnlich wie **15** einen breiten Absorptionsbereich zwischen 2500 und 3226/cm mit einer Bande bei 3175/cm, die möglicherweise der NH-Absorption entspricht, sowie dem charakteristischen Muster von 3 Banden bei 2825, 2890 und 2985 bzw. 2976, 3021 und 3049/cm.

**17a** liefert mit Diazomethan ein Methylderivat, das auf Grund des IR-Spektrums (KBr) (eine CO-Bande bei 1712, dagegen keine Absorption zwischen 2500 und 3226/cm) und des Fehlens von Methoxyl als **20** formuliert wurde. Es gelang schließlich, **17a** durch Raney-Nickel in das noch nicht beschriebene 4-Oxo-3-methyl-3.4-dihydro-pyrido[3.2-*d*]pyrimidin (**18**) überzuführen; seine Konstitution wurde durch das IR-Spektrum (KBr) bestätigt, das noch die CO-Bande bei 1695, jedoch weder die NH-Bande um 3200 noch die Bandenserie um 3000/cm aufweist.



Der bereits bekannte 3-Amino-pyrazin-carbonsäure-(2)-methylester (**21**) wurde von uns durch Methylierung der Säure mit Diazomethan in guter Ausbeute hergestellt. Wie auf Grund des starken  $\pi$ -Elektronen-Mangels im Pyrazinkern zu erwarten, geht **21** unter den bisher erprobten Bedingungen mit Isothiocyanaten keine Reaktion ein. Auch mit Isocyanaten erfolgt in Gegenwart von Triäthylamin oder äthanolischer Kalilauge keine Reaktion. Es gelang jedoch, **21** durch Kochen mit Phenylisocyanat in Pyridin nahezu quantitativ in das noch nicht beschriebene 3-Phenyl-lumazin (**22**) überzuführen. Nur wenige Pteridin-Synthesen durch Anbau des Pyrimidinkerns an den Pyrazinkern sind bisher bekannt: Phenylisocyanat wurde u.W. bisher nur von Taylor<sup>5)</sup> mit substituierten 3-Amino-pyrazin-2-carbonamiden umgesetzt, wobei substituierte Phenyl-lumazine in schlechter Ausbeute entstehen.

<sup>5)</sup> E. C. Taylor, jr., R. B. Garland und C. F. Howell, J. Amer. chem. Soc. **78**, 210 (1956).



Wir danken Herrn Prof. Dr. B. Eistert und dem *Fonds der Chemischen Industrie* für Förderung der Arbeit durch Sachmittel, den Herren Dr. H. Hahn und J. Müller für die Aufnahme der IR-Spektren, Fräulein R. Zander für die Alkoxybestimmungen und den Herren Dipl.-Chem. K. Schäfer und Dipl.-Chem. G. Humme für die Elementaranalysen.

## Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte wurden im Heizblock bestimmt und sind unkorrigiert. Die Elementaranalysen wurden nach Walisch<sup>6)</sup> ausgeführt, die IR-Spektren mit dem Beckman IR-4 aufgenommen.

### Umsetzung von *o*-Hydroxylamino-benzoessäure-äthylester (2) mit Methylisocyanat

#### 1-Methylcarbamoyloxy-2.4-dioxo-3-methyl-1.2.3.4-tetrahydro-chinazolin (4)

a) Die Lösung von 0.50 g 2 in 2.5 ccm Äther wurde mit 0.32 g (2 Moläquivv.) *Methylisocyanat* versetzt. Nach wenigen Min. bildete sich ein Kristallkuchen, der nach Zugabe von weiteren 2.5 ccm Äther mit einem Glasstab, der mit 10proz. äthanol. KOH-Lösung benetzt war, einmal umgerührt und dann 15 Min. mechanisch weitergerührt wurde. Der Kristallbrei wurde abgesaugt und mit Äther gewaschen. Ausb. 0.65 g 4 (94%), das durch Schmp. 245° (aus Acetonitril) und Misch-Schmp. mit authent. 4<sup>4)</sup> sowie auf Grund der Übereinstimmung der IR-Spektren identifiziert wurde.

b) Die Suspension von 0.2 g 2-[*N*<sup>3</sup>-Methylcarbamoyloxy-*N*<sup>3</sup>-methyl-ureido]-benzoessäure-äthylester (1)<sup>4)</sup> in 11 ccm Äthanol wurde nach Zugabe eines Tropfens 10proz. äthanol. *Kalilauge* kurz aufgeköcht, wobei 1 bis auf einen geringen Rückstand in Lösung ging. Aus der heiß filtrierte Lösung kristallisierte 4 beim Erkalten aus (0.07 g, 41%).

#### 3a-Methylcarbamoyloxy-2.5-dioxo-3.4-dimethyl-3.3a.4.5-tetrahydro-2H-[1.2.4]oxadiazolo[2.3-a]chinazolin (5)

a) Zu der Suspension von 0.50 g 2 in 1 ccm Äther wurden 1.0 g *Methylisocyanat* und 1 Tropfen 10proz. äthanol. KOH-Lösung gegeben. In momentaner stürmischer Reaktion kristallisierten 0.70 g 5 (82%) aus, die nach Abdampfen des Äthers und überschüss. Isocyanats bei 182° (aus Aceton) schmolzen (Lit.<sup>4)</sup>: 182°, übereinstimmende IR-Spektren).

b) 0.50 g 2 wurden mit 1 ccm Äther angefeuchtet und nach Zugabe von 3 Tropfen *Triäthylamin* mit 1.0 g *Methylisocyanat* versetzt. In Übereinstimmung mit früheren Befunden<sup>4)</sup> ist nach 15 Min. Einwirkung das Hauptprodukt der Reaktion 1; nach 2tägigem Stehenlassen dagegen hatten sich 0.60 g 5 (71%) ausgeschieden, die mit authent. 5 im IR übereinstimmten.

1-Methylcarbamoyl-2.1-benzisoxazolone-(3) (6): Die Suspension von 0.40 g 2-[*N*<sup>1</sup>-Hydroxy-*N*<sup>3</sup>-methyl-ureido]-benzoessäure-äthylester (3)<sup>4)</sup> in 6 ccm Toluol wurde nach Zugabe eines Tropfens 10proz. äthanol. *Kalilauge* wenige Min. gekocht, wobei 3 sich bis auf einen geringfügigen Rückstand auflöste. Aus der filtrierte Lösung kristallisierten auf Zugabe von Petroläther 0.25 g 6 (79%) vom Schmp. 137° (Lit.<sup>4)</sup>: 138°), das mit authent. 6<sup>4)</sup> im IR übereinstimmte.

<sup>6)</sup> W. Walisch, Chem. Ber. 94, 2314 (1961).

*Umsetzung von 2 mit Isothiocyanaten*

2-[*N*<sup>1</sup>-Hydroxy-*N*<sup>3</sup>-methyl-thioureido]-benzoesäure-äthylester (**7a**): 0.90 g **2** wurden mit 1 ccm Äther angefeuchtet und mit 0.7 g *Methylisothiocyanat* (ca. 1.2 Mol-Äquivv.) versetzt. Am nächsten Tag hatten sich 1.1 g Kristalle von **7a** (87%) ausgeschieden, die in wenig Äther aufgeschlämmt, abgesaugt, mit Äther gewaschen und aus Essigester umkristallisiert wurden. Schmp. 113°. Eine äthanol. Lösung von **7a** gibt mit FeCl<sub>3</sub> eine blaue Farbreaktion; auf Zusatz von Wasser schlägt die Farbe nach Violett um.

C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (254.3) Ber. C 51.95 H 5.55 N 11.02 Gef. C 51.9 H 5.45 N 10.8

1-Methylcarbamoyloxy-4-oxo-2-thioxo-3-methyl-1.2.3.4-tetrahydro-chinazolin (**12a**): Die Suspension von 1.0 g **7a** in 2 ccm Äther wurde mit 0.3 g *Methylisocyanat* (ca. 1.2 Mol-Äquivv.) und 0.5 ccm *Triäthylamin* versetzt. Es bildete sich augenblicklich ein kristalliner Niederschlag von 0.80 g **12a** (76%), der abgesaugt, mit wenig Äther gewaschen und aus Essigester umkristallisiert wurde. Schmp. 161°.

C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S (265.3) Ber. C 49.80 H 4.18 N 15.84 Gef. C 49.8 H 4.10 N 15.6

*1-Hydroxy-4-oxo-2-thioxo-3-methyl-1.2.3.4-tetrahydro-chinazolin (11a)*

a) 0.80 g **12a** wurden mit 8 ccm 1proz. *Natronlauge* 3–4 Min. gekocht, wobei **12a** unter Methylamin-Entwicklung mit gelber Farbe in Lösung ging. Die erkaltete, eventuell filtrierte Lösung wurde mit verd. *Salzsäure* neutralisiert, wobei sich **11a** als voluminöser farblosler Niederschlag ausschied: nach Absaugen und Auswaschen mit Wasser 0.50 g (80%) vom Schmp. 154° (aus Äthanol). Die äthanol. Lösung gibt mit FeCl<sub>3</sub> eine blaue Farbreaktion; auf Zugabe von Wasser schlägt die Farbe nach Violett um.

C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S (208.2) Ber. C 51.92 H 3.87 N 13.46 Gef. C 51.7 H 3.76 N 13.4

b) Die Suspension von 1.0 g **7a** in 8 ccm Äther wurde mit 0.5 ccm *Triäthylamin* unter Rühren 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Das durch etwas Harz verunreinigte Produkt wurde abgesaugt, in siedendem Benzol gelöst und mit Petroläther gefällt. Ausb. 0.70 g **11a** (85%), das mit dem oben beschriebenen Produkt im IR übereinstimmte.

1-Methoxy-4-oxo-2-thioxo-3-methyl-1.2.3.4-tetrahydro-chinazolin (**9a**): 1.0 g **7a** wurde mit der äther. *Diazomethan*-Lösung aus 4.0 g *Nitrosomethylharnstoff*<sup>7)</sup> übergossen und 12 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Nach Eindampfen des Äthers i. Vak. hinterblieb ein harziger Rückstand, der durch Verreiben mit wenig Methanol kristallisierte. Ausb. 0.55 g (62%). Aus Essigester feine Nadelchen vom Schmp. 185°.

C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S (222.3) Ber. C 54.03 H 4.53 N 12.61 OCH<sub>3</sub> 13.97  
Gef. C 54.2 H 4.45 N 12.7 OCH<sub>3</sub> 13.5

2-[*N*<sup>1</sup>-Hydroxy-*N*<sup>3</sup>-phenyl-thioureido]-benzoesäure-äthylester (**7b**): Die Aufschlämzung von 0.90 g **2** in 1 ccm Äther wurde mit 0.8 g *Phenylisothiocyanat* (ca. 1.2 Mol-Äquivv.) versetzt. Nach etwa 3 Stdn. begann die Ausscheidung eines kristallinen Produkts, die sich langsam vermehrte. Nach 3 Tagen waren 1.5 g **7b** (95%) ausgefallen, die in wenig Äther suspendiert, abgesaugt, mit Äther gewaschen und aus Benzol oder Essigester umkristallisiert wurden. Schmp. 101°. **7b** zeigt in äthanol. Lösung eine braune Farbreaktion mit FeCl<sub>3</sub>; auf Zugabe von Wasser Umschlag nach Blau.

1-Hydroxy-4-oxo-2-thioxo-3-phenyl-1.2.3.4-tetrahydro-chinazolin (**11b**): 1.0 g **7b** wurde in 10 ccm Essigester 15 Min. unter Rückfluß gekocht; aus der bis zum Auftreten einer Trübung

<sup>7)</sup> F. Arndt, Org. Syntheses, Coll., Vol. II, 1943, 165.

i. Vak. eingeeengten Lösung kristallisierten nach Eiskühlung 0.65 g **11b** (72%) vom Schmp. 160°. In Äthanol. Lösung blaue Farbe mit  $\text{FeCl}_3$ , die bei Zugabe von Wasser in Violett umschlägt.

$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$  (270.3) Ber. C 62.22 H 3.73 N 10.37 Gef. C 62.2 H 3.79 N 10.6

2-[*N*<sup>1</sup>-Methoxy-*N*<sup>3</sup>-phenyl-thioureido]-benzoesäure-äthylester (**8b**): Zur Suspension von 1.0 g **7b** in 1 ccm Methanol wurde unter Rühren äther. Diazomethan-Lösung aus 4 g Nitrosomethylharnstoff gegeben. Die Reaktion setzte momentan unter  $\text{N}_2$ -Entwicklung ein und war nach 15 Min. beendet. Nach Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. hinterblieb ein harziger Rückstand, der in siedendem Benzol gelöst, mit Petroläther gefällt, abgesaugt und durch Verreiben mit wenig Methanol gereinigt wurde. Ausb. 0.50 g **8b** (48%) vom Schmp. 112° (aus Methanol).

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  (330.4) Ber. C 61.82 H 5.49 N 8.49  $1\text{OCH}_3$  9.39  $1\text{OC}_2\text{H}_5$  13.64  
Gef. C 61.8 H 5.57 N 8.5  $\text{OCH}_3 + \text{OC}_2\text{H}_5$  (1:1) 22.3

1-Methoxy-4-oxo-2-thioxo-3-phenyl-1.2.3.4-tetrahydro-chinazolin (**9b**): Zur Suspension von 1.0 g **7b** in 1 ccm Methanol wurde unter Rühren die äther. Diazomethan-Lösung aus 4 g Nitrosomethylharnstoff gegeben. Nach 3 Stdn. wurde das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft, der braune, schmierige Rückstand mit 2 ccm kaltem Äthanol verrieben, wobei er pulvrig wurde, abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 0.40 g (45%) vom Schmp. 172°.

$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$  (284.3) Ber. C 63.39 H 4.25 N 9.86 Gef. C 63.4 H 4.24 N 9.7

Reduktion mit Isothiocyanaten: 4-Oxo-2-thioxo-3-methyl- und 4-Oxo-2-thioxo-3-phenyl-1.2.3.4-tetrahydro-chinazolin (**10a, b**)

a) Die Mischung von 0.90 g **2** und 0.45 g Methylisothiocyanat wurde mit 1 ccm Triäthylamin versetzt: Eine heftige Reaktion setzte momentan unter Wärmeentwicklung und Bildung eines Niederschlags ein, der nach 10 Min. abgesaugt, mit Äther gewaschen und aus Essigester umkristallisiert wurde. Man erhielt 0.50 g **10a** (55%) vom Schmp. 267° (Lit.<sup>8)</sup>: 267°), das mit authent. **10a**<sup>8)</sup> im IR übereinstimmte.

b) Analog a) mit 0.80 g Phenylisothiocyanat: Nach Aufarbeitung wie oben Rohausb. 1.2 g **10b** (94%), dessen Identität mit authent. **10b**<sup>8)</sup> aus Schmp. (Äthanol) und Misch-Schmp. 307° und der Gleichheit der IR-Spektren hervorging.

c) 0.50 g **11a** wurden wie unter a) mit 0.5 g Methylisothiocyanat und 1 ccm Triäthylamin umgesetzt: Nach Aufarbeitung wie oben erhielt man 0.40 g **10a** (87%), die mit authent. **10a** auf Grund der IR-Spektren identifiziert wurden. Bei Wiederholung von Versuch c) ohne Triäthylamin fand keine Veränderung statt. Auch **7a** reagiert nicht mit Methylisothiocyanat ohne Katalysator.

Umsetzung von Amino-pyridin-carbonsäure-estern mit Isothiocyanaten

1. 4-Oxo-2-thioxo-3-methyl-1.2.3.4-tetrahydro-pyrido[2.3-d]pyrimidin (**15**): Die Lösung von 1.52 g 2-Amino-nicotinsäure-methylester (**14**) in 10 ccm Pyridin wurde mit 1.5 g Methylisothiocyanat 1.5 Stdn. unter Rückfluß gekocht, bis sich ein farbloser Niederschlag gebildet hatte. Dieser wurde nach Eiskühlung des Reaktionsgemisches abgesaugt und mit wenig Äther gewaschen. Ausb. 0.90 g **15** vom Schmp. 310° (aus Dimethylformamid). Aus der Pyridin-Mutterlauge konnten mit Wasser noch weitere 0.20 g **15** gefällt werden, so daß die Gesamtausb. 57% betrug.

$\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_3\text{OS}$  (193.2) Ber. C 49.74 H 3.65 N 21.75 Gef. C 49.6 H 3.59 N 22.1

Unter analogen Bedingungen reagierte **14** nicht mit Phenylisothiocyanat.

<sup>8)</sup> L. Capuano und M. Zander, Chem. Ber. **99**, 3085 (1966).

2a) *4-Oxo-2-thioxo-3-methyl-1.2.3.4-tetrahydro-pyrido[3.2-d]pyrimidin (17a)*: Die Lösung von 1.66 g *3-Amino-picolinsäure-äthylester (16)* in 10 ccm *Pyridin* wurde mit 1.5 g *Methylisothiocyanat* unter Rückfluß gekocht. Nach 5 Min. schied sich ein farbloser Niederschlag aus, der nach Eiskühlung abgesaugt und mit wenig Äther gewaschen wurde. Ausb. 1.7 g **17a** (88%) vom Schmp. 340–342° (aus Dimethylformamid).

$C_8H_7N_3OS$  (193.2) Ber. C 49.74 H 3.65 N 21.75 Gef. C 49.7 H 3.64 N 21.8

*Methylierung*: *4-Oxo-2-thioxo-1.3-dimethyl-1.2.3.4-tetrahydro-pyrido[3.2-d]pyrimidin (20)*: 0.70 g **17a** wurden mit einer äther. *Diazomethan*-Lösung aus 4.0 g *Nitrosomethylharnstoff* gerührt. Nach 12 Stdn. hatte sich ein neuer Niederschlag gebildet, der abgesaugt und mit Äther gewaschen wurde. Ausb. 0.70 g **20** (93%) vom Schmp. 289° (aus Methanol).

$C_9H_9N_3OS$  (207.3) Ber. C 52.14 H 4.38 N 20.27 Gef. C 52.0 H 4.38 N 20.2

*4-Oxo-3-methyl-3.4-dihydro-pyrido[3.2-d]pyrimidin (18)*: Die Lösung von 0.80 g **17a** in 40 ccm Dimethylformamid und 20 ccm *Methanol* wurde mit 5 g *Raney-Nickel* unter Rühren 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt und das Reaktionsgemisch nach Abfiltrieren des Katalysators i. Vak. zur Trockene gedampft. Der Rückstand wurde mit wenig Äther aufgeschlämmt und abgesaugt: 0.60 g **18** (88%) vom Schmp. 206° (aus Essigester).

$C_8H_7N_3O$  (161.2) Ber. C 59.61 H 4.37 N 26.07 Gef. C 59.6 H 4.35 N 26.1

b) *4-Oxo-2-thioxo-3-phenyl-1.2.3.4-tetrahydro-pyrido[3.2-d]pyrimidin (17b)*: Die Lösung von 1.66 g **16** in 10 ccm *Pyridin* wurde mit 2.7 g *Phenylisothiocyanat* unter Rückfluß erhitzt: Nach 15 Min. fiel ein farbloser Niederschlag aus, der nach Eiskühlung abgesaugt und mit wenig Äther gewaschen wurde. Ausb. 2.1 g **17b** (82%) vom Schmp. 320° (aus Dimethylformamid).

$C_{13}H_9N_3OS$  (255.3) Ber. C 61.14 H 3.55 N 16.46 Gef. C 61.0 H 3.45 N 16.7

*Umsetzung von 3-Amino-pyrazin-carbonsäure-(2)-methylester (21) mit Isocyanaten*

a) *Darstellung von 21*: Zu einer Aufschlämmung von 5.0 g *3-Amino-pyrazin-carbonsäure-(2)* in 30 ccm *Methanol* wurde bei  $-5^\circ$  während  $1/2$  Stde. unter Rühren die äther. *Diazomethan*-Lösung aus 10 g *Nitrosomethylharnstoff* gegeben. Nach 1 stdg. Aufbewahren bei Raumtemp. wurde der Niederschlag abgesaugt: 4.0 g **21** vom Schmp. (aus *Methanol*)  $171^\circ$  (Lit.<sup>9)</sup>:  $172^\circ$ ). Aus der Mutterlauge kristallisierte beim Einengen noch 1.0 g **21** (Gesamtausb. 90%).

$C_6H_7N_3O_2$  (153.1) Ber.  $1OCH_3$  20.27 Gef.  $OCH_3$  20.4

b) *3-Phenyl-lumazin (22)*: Die Lösung von 0.30 g **21** in 10 ccm *Pyridin* wurde mit 1.0 g *Phenylisocyanat* 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Aus dem Reaktionsgemisch kristallisierten nach 12stdg. Aufbewahren bei  $-20^\circ$  0.45 g **22** (96%) vom Schmp.  $350^\circ$  (aus Acetonitril).

$C_{12}H_8N_4O_2$  (240.2) Ber. C 59.99 H 3.36 N 23.33 Gef. C 59.9 H 3.26 N 23.7

<sup>9)</sup> R. C. Ellington, R. L. Henry und F. G. McDonald, J. Amer. chem. Soc. **67**, 1712 (1945); die Autoren geben keinen Methoxylwert an.