

Lilly Capuano, Mechthild Welter und Rita Zander

Heterocyclisierungen, VII\*)

## Neue Hydantoine mit Brückenkopf-Stickstoff bzw. Spiran-Struktur

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Saarbrücken

(Eingegangen am 9. März 1970)

■

Die Ester **3a** und **4a** der Benzimidazol-carbonsäure-(2) bzw. Imidazol-dicarbonsäure-(4.5) reagieren mit Isocyanaten zu den offenkettigen Addukten **3b** und **4b**, die in Gegenwart basischer Katalysatoren nicht cyclisieren. **4a** bildet jedoch mit Methylisocyanat und äthanolischer Kalilauge direkt das noch unbekannte 1.5-Imidazol-dicarboximid-System **5**<sup>1)</sup>. Die Ester von Prolin und Pipecolinsäure (**6a** bzw. **8a**) liefern unter ähnlichen Bedingungen über die offenkettigen Addukte **6b** und **8b** die 1.2-Pyrrolidin- bzw. 1.2-Piperidin-dicarboximide **7** bzw. **9**<sup>2)</sup>. — Isatin (**10a**) reagiert mit Isothiocyanaten in Gegenwart von Äthanol/Triäthylamin direkt zu den Tetrahydrochinazolinen **14a, b**; **14b** sowie sein bekanntes O-Analogon **12a**<sup>3)</sup> tauschen beim Versuch der Carbamoylierung mit Methylisocyanat/Triäthylamin OH gegen NHCH<sub>3</sub> aus, wobei **15** bzw. **13** gebildet werden. Isatin-3-imid (**11a**) bildet mit Isocyanaten die Dicarbamoyl-Derivate **11b, c**, die mit Äthanol/Triäthylamin in die Spiro[chinazolin-4,4'-hydantoine] **18a, b** übergehen, deren System noch nicht beschrieben ist<sup>1)</sup>.

Heterocyclizations, VII\*)

### New Hydantoins with Bridge-head Nitrogen or Spiran Structure

The esters **3a** and **4a** of benzimidazole-2-carboxylic acid and imidazole-4,5-dicarboxylic acid add isocyanates to give the acyclic adducts **3b** and **4b**, resp., which do not undergo cyclization in the presence of basic catalysts. However, **4a** forms with methyl isocyanate and ethanolic potassium hydroxide directly the hitherto unknown 1,5-imidazole dicarboximide system **5**<sup>1)</sup>. Under similar conditions the esters of proline and pipecolinic acid (**6a, 8a**) give *via* the acyclic derivatives **6b** and **8b** the 1,2-pyrrolidine dicarboximide **7** or 1,2-piperidine dicarboximide **9**<sup>2)</sup>, resp. — Isatin (**10a**) reacts with isothiocyanates in the presence of ethanol/triethylamine directly to give the tetrahydroquinazolines **14a, b**; these as well as their already known O-analogue **12a**<sup>3)</sup>, when treated with methylisocyanate/triethylamine, exchange OH for NHCH<sub>3</sub> and form **15** or **13**, resp. Isatin-3-imide (**11a**) gives with isocyanates the dicarbamoyl derivatives **11b, c**, which are converted by ethanol/triethylamine into the spiro[quinazoline-4,4'-hydantoins] **18a, b**, whose system has not yet been described<sup>1)</sup>.

■

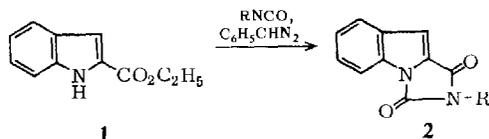
\*) VI. Mitteil.: L. Capuano, W. Ebner und J. Schrepfer, Chem. Ber. 103, 82 (1970).

1) Versuche von L. Capuano und R. Zander.

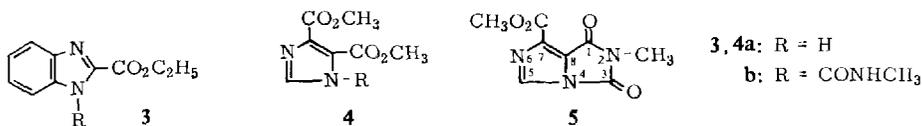
2) Aus der Dissertat. M. Welter, Univ. Saarbrücken 1969.

3) L. Capuano und M. Welter, Chem. Ber. 101, 3671 (1968).

In einer früheren Mitteilung<sup>3)</sup> wurde die Darstellung von Hydantoinen der Imidazo[1.5-a]indol-Reihe (2) durch katalysierten Einbau von Isocyanat zwischen den Ringstickstoff und das Estercarbonyl von 2-Äthoxycarbonyl-indol (1) beschrieben.



Es gelang uns seither nicht, analog aus 2-Äthoxycarbonyl-benzimidazol (3a) das entsprechende Hydantoin mit Brückenkopf-Stickstoff zu gewinnen: 3a addiert zwar Methylisocyanat zum offenkettigen Addukt 3b; dieses cyclisiert jedoch weder in der Hitze noch unter Einwirkung von Triäthylamin oder Kalilauge, sondern spaltet bei dieser Behandlung das Isocyanat wieder ab. Der weniger nucleophile Imidazolidicarbon säure-(4.5)-dimethylester (4a) reagiert mit Methylisocyanat nur in Gegenwart von Triäthylamin zum Carbamoyl-Derivat 4b, das beim Versuch der Cyclisierung durch äthanolische Kalilauge das Isocyanat wieder abspaltet. Führt man jedoch die Umsetzung von 4a mit Methylisocyanat von vornherein bei Gegenwart einer geringen Menge äthanolischer Kalilauge durch, so entsteht direkt das bisher noch unbekannte Imidazo[1.5-c]imidazol-Derivat 5. Dessen Konstitution wurde durch den Methoxylgehalt und die Spektren begründet: das IR-Spektrum (KBr) zeigt eine scharfe CO-Bande bei 1805 und eine gesplattene CO-Bande mit Spitzen bei 1745 und 1727, dagegen keine NH-Bande in der Gegend von 3333/cm. Im NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>)<sup>4)</sup> sieht man drei Singulets bei  $\tau = 6.77$ , 6.00 und 1.94 ppm im Flächenverhältnis 3 : 3 : 1, entsprechend NCH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub> und CH. 5 ist der erste Vertreter der bisher noch nicht beschriebenen 1.5-Imidazol-dicarboximide.

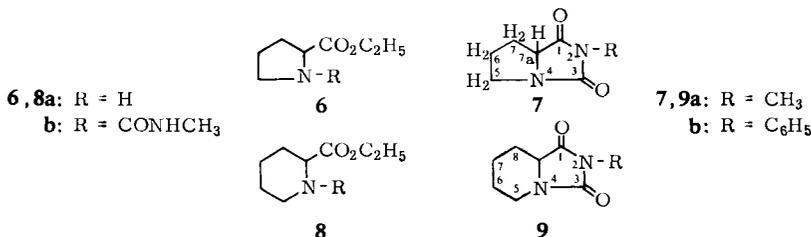


Nach dem gleichen Prinzip wurden auch aus  $\alpha$ -Carbonsäure-estern gesättigter N-Heterocyclen Hydantoinen mit Brückenkopf-Stickstoff gewonnen: Prolin-äthylester (6a) addiert Methylisocyanat spontan zu dem bisher noch unbekanntem N-Carbamoyl-Derivat 6b; dieses cyclisiert in Gegenwart von äthanolischer Kalilauge zu dem bisher noch nicht beschriebenen Pyrrolidindicarboximid 7a, dessen N-Phenylanalogon 7b von Gaudry<sup>5)</sup> durch Angliederung des Pyrrolidinkerns an den Hydantoinring gewonnen wurde. Die Struktur von 7a ergibt sich aus dem Fehlen von Äthoxyl, dem IR-Spektrum (KBr) (zwei CO-Banden bei 1770 und 1709, dagegen keine NH-Bande um 3333/cm) und dem NMR-Spektrum (CCl<sub>4</sub>) (Triplet bei  $\tau = 5.93$ , Multiplett zwischen 6.10 und 7.30, Singulett bei 7.10 und Multiplett um 7.92 ppm im Flächenverhältnis 1 : 2 : 3 : 4, entsprechend 7a-H, 5-H<sub>2</sub>, NCH<sub>3</sub> und 6-H<sub>2</sub>, 7-H<sub>2</sub>). Aus Pipecolinsäure-äthylester (8a) und Methylisocyanat wurde das bisher noch nicht beschriebene

<sup>4)</sup> Tetramethylsilan als innerer Standard.

<sup>5)</sup> R. Gaudry, Canad. J. Chem. 29, 544 (1951).

Addukt **8b** gewonnen und ähnlich in das noch unbekannte Dicarboximid **9a** übergeführt, dessen *N*-Phenylanalogon **9b** bekannt ist<sup>6)</sup>. Übereinstimmend mit der angenommenen Struktur zeigt **9a** im IR-Spektrum (KBr) zwei CO-Banden bei 1764 und 1724, jedoch keine NH-Absorption um 3333/cm.



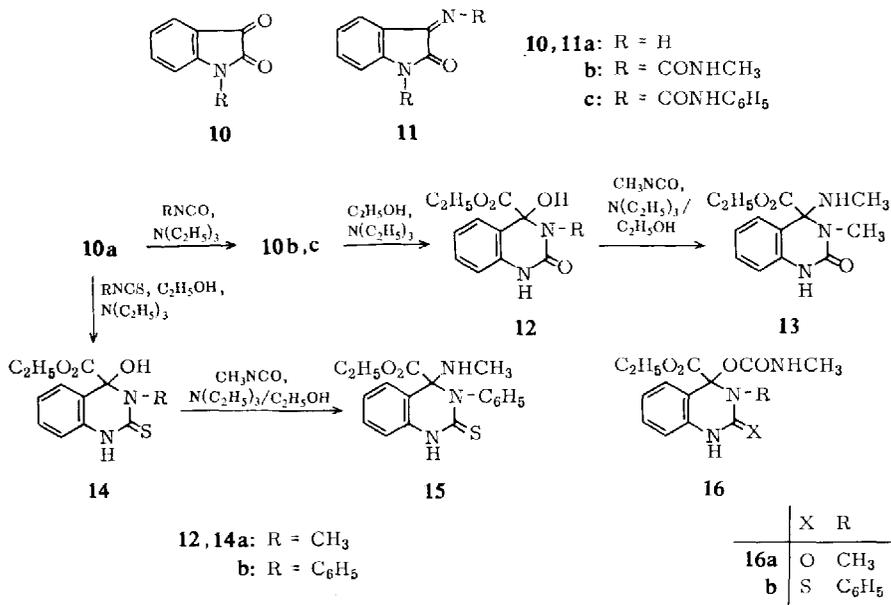
Isatin (**10a**) und Isatin-3-imid (**11a**) lassen sich mit Methyl- und Phenylisocyanat in Gegenwart von Triäthylamin am Ring-Stickstoff carbamoylieren<sup>3)</sup>. Die gebildeten Addukte **10b, c** gehen mit Äthanol und Triäthylamin bzw. **11b** mit Äthanol in der Hitze in die Tetrahydrochinazolin-Derivate **12a, b** bzw. **17a** über<sup>3)</sup>. Mit den weniger aktiven Isothiocyanaten reagiert **10a** bei Gegenwart von Triäthylamin nicht, bei Anwendung von Kalilauge als Katalysator nur unter starker Verharzung. Setzt man jedoch zu der Mischung von **10a** und Isothiocyanat von vornherein Äthanol und Triäthylamin zu, so erhält man in *einem* Arbeitsgang die bisher noch unbekanntenen Schwefelanaloga **14a, b** von **12a, b** in sehr guter Ausbeute. Ihre Konstitution wurde in Analogie zu **12a, b** und durch die Spektren begründet: **14a** zeigt im IR-Spektrum (KBr) eine NH-Bande bei 3205/cm, die sich aus einer breiten OH-Bande bei 2597–3279/cm abhebt, und nur eine CO-Bande bei 1739/cm; **14b** weist eine breite Bande zwischen 2817 und 3333/cm auf, in der die NH-Bande enthalten sein könnte, und eine CO-Bande bei 1727/cm. Im NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>) von **14a** sind außer dem Äthyltriplett und -quartett bei  $\tau = 8.80$  bzw. 5.70 ppm ein Multiplett von 4 aromatischen Protonen zwischen 2.50 und 3.20, ein NCH<sub>3</sub>-Singulett bei 6.62, ein OH-Proton bei 4.83 und ein NH-Proton bei  $-0.74$  ppm aufzufinden: die beiden letzteren verschwinden bei Deuterierung. Das sehr ähnliche NMR-Spektrum von **14b** enthält ein aromatisches Multiplett an gleicher Stelle wie **14a**, ein NH-Proton bei  $\tau = 0.52$  und ein OH-Proton bei 5.14 ppm, die beide durch D<sub>2</sub>O austauschbar sind, im Flächenverhältnis 9:1:1. Die Zuordnung der OH- und NH-Signale erfolgte auf Grund der Tatsache, daß bei Ersatz der OH-Gruppe von **14b** durch NHCH<sub>3</sub> unter Bildung von **15** (s. unten) der Peak bei 5.14 verschwindet, während der bei 0.52 ppm erhalten bleibt.

Beim Versuch, **12a** bzw. **14b** mit Methylisocyanat in Gegenwart von Triäthylamin und Äthanol in die „cyclisierbaren“ Urethane **16a, b** überzuführen, wurden lediglich die um ein CO<sub>2</sub> ärmeren sekundären Amine **13** bzw. **15** gewonnen<sup>7)</sup>, die durch die IR-Spektren (KBr) (zwei NH-Banden bei 3145 und 3279, zwei CO-Banden bei 1664 und 1736 bzw. zwei NH-Banden bei 3125 und 3322 und nur eine CO-Bande bei 1724/cm) charakterisiert wurden. Ihre Konstitution wurde durch die NMR-Spektren

<sup>6)</sup> J. W. Clark-Lewis und P. I. Mortimer, J. chem. Soc. [London] 1961, 189.

<sup>7)</sup> Über den im Rahmen unserer Arbeiten mehrmals durchgeführten Ersatz eines Carbinol-Hydroxyls durch eine Aminogruppe mittels Isocyanaten wird in einer nächsten Mitteilung berichtet.

( $\text{CDCl}_3$ ) begründet, die die gleichen Signale wie **12a** bzw. **14b** an nahezu gleicher Stelle enthalten ( $\tau = 7.05, 2.64-3.26, 0.74$  ppm entspr.  $\text{NCH}_3$ , aromatischen Protonen und cyclischem NH (**13**) bzw.  $2.35-3.16$  und  $0.07$  ppm für aromatische Protonen und cyclisches NH (**15**)), jedoch anstelle des OH-Signals ein deuterierbares exocyclisches NH bei  $7.26$  bzw.  $7.23$  und ein  $\text{NCH}_3$ -Signal bei  $7.87$  bzw.  $7.71$  ppm aufweisen.

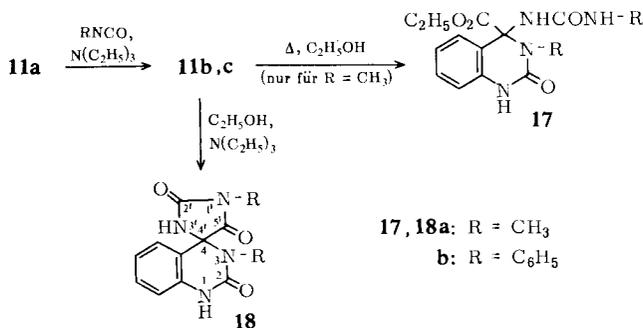


Da **13** und **15** selbst in Gegenwart von Triäthylamin oder Kalilauge mit überschüssigem Isocyanat nicht zu den entsprechenden Hydantoin-säure-estern vom Typ **17** reagieren, sind sie als Zwischenstufe der Synthese von Hydantoinen nicht geeignet. Aber auch der leicht zugängliche Hydantoin-säure-ester **17a**<sup>3)</sup> konnte weder mit Triäthylamin noch mit äthanolischer oder wäßriger Kalilauge zu dem Spirohydantoin **18a** cyclisiert werden.

**18a** entsteht jedoch direkt bei der Umsetzung von **11b** mit Äthanol in Gegenwart von Triäthylamin<sup>8)</sup>. Seine Konstitution ergibt sich aus dem Vergleich des NMR-Spektrums ( $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) mit dem von **17a**: dieses zeigt außer den Äthylsignalen bei  $\tau = 8.91$  und  $5.84$  und einem aromatischen Multipllett bei  $2.65-3.35$  drei durch  $\text{D}_2\text{O}$  austauschbare Protonen bei  $0.50, 3.66$  und  $3.74$  und ein Singulett und Dublett von je drei Protonen bei  $7.30$  bzw.  $7.52$  ppm ( $J = 5$  Hz), entsprechend cyclischem und zwei exocyclischen NH, tertiärem und sekundärem  $\text{NCH}_3$ . Dagegen enthält das NMR-Spektrum von **18a** nur mehr ein Multipllett um  $3.06$  und vier Singulettts bei  $0.20, 0.84, 7.04$  und  $7.32$  ppm im Flächenverhältnis  $4 : 1 : 1 : 3 : 3$ , die vier aromatischen Protonen, zwei cyclischen NH- und zwei tertiären  $\text{NCH}_3$ -Gruppen zugeordnet

<sup>8)</sup> Die nicht reproduzierbare Beobachtung, daß **11b** mit Äthanol auch in Gegenwart von Triäthylamin zu **17a** reagiert (l. c.<sup>3)</sup>), könnte dadurch zustande gekommen sein, daß das Triäthylamin zu der Mischung von **11b** mit Äthanol nicht sofort zugegeben wurde.

wurden. Das IR-Spektrum von **18a** (KBr) (breite NH-Bande bei 3247, drei CO-Banden bei 1675, 1736 und 1802/cm) bestätigt die angenommene Struktur.



Schließlich wurde aus **11a** und Phenylisocyanat in Gegenwart von Triäthylamin auch das bisher noch nicht beschriebene Phenylanalogon **11c** von **11b** dargestellt: es liefert mit Äthanol/Triäthylamin bei Raumtemperatur das Spirohydantoin **18b**, das durch das IR-Spektrum (KBr) (breite NH-Bande bei 3165, CO-Banden bei 1770, 1712 und 1658/cm) charakterisiert wurde. Sein sehr einfaches NMR-Spektrum ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) weist außer aromatischen Signalen bei  $\tau = 2.46\text{--}3.22$  nur zwei Singulets bei  $-0.20$  und  $0.25$  ppm auf, die nach Deuterierung verschwinden und zwei cyclischen NH-Protonen zugeordnet wurden.

In Abwesenheit von Triäthylamin bildet **11c** mit Äthanol in der Hitze ein äthoxylhaltiges Derivat mit der prozentualen Zusammensetzung des Hydantoin-säure-esters **17b**, das jedoch auf Grund der IR- und NMR-Daten lediglich als Äthanol-Clathrat von **18b** aufgefaßt werden muß: 1) Das IR-Spektrum (KBr) stimmt überein mit dem von **18b**, bis auf eine breitere Bande bei 3571–2632, die außer den zusätzlichen Äthylschwingungen noch Spitzen bei 3333 und 3125/cm entsprechend OH- bzw. NH-Frequenzen aufweist. 2) Das NMR-Spektrum ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) weist die gleichen Signale wie **18b** auf, jedoch zusätzlich das Äthyltriplett und -quartett und das Hydroxyl-Signal eines Moleküls Äthanol bei  $\tau = 8.90, 6.54$  und  $6.22$  ppm: letzteres verschwindet bei Deuterierung. In CDCl<sub>3</sub> erscheinen diese Signale etwas verschoben ( $\tau = 2.50$  bis  $3.23, 1.84, 1.00, 8.81, 6.33$  und  $8.18$  ppm entsprechend aromatischen Protonen, zwei cyclischen NH, Äthyltriplett, -quartett und OH). Dieselbe Einschlußverbindung entsteht auch beim Umkristallisieren von **18b** aus Äthanol. Aus ihr kann lösungsmittelfreies **18b** durch Umkristallisieren aus Acetonitril/Wasser gewonnen werden.

Ihrer Struktur entsprechend sind **18a, b** farblose, hochschmelzende Verbindungen von mäßiger Löslichkeit in Wasser und den üblichen organischen Lösungsmitteln.

Herrn Prof. Dr. B. Eistert und der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die Förderung der Arbeit durch Sachmittel, den Herren Dr. H. Hahn und J. Müller für die IR- und NMR-Spektren 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>9)</sup>, die IR-Spektren mit dem Gerät Beckman IR 4 und die NMR-Spektren mit dem Gerät Varian A 60 erhalten.

*2-Äthoxycarbonyl-1-methylcarbamoyl-benzimidazol (3b)*: 500 mg *Benzimidazol-carbonsäure-(2)-äthylester (3a)* und 1.0 g *Methylisocyanat* wurden 4 Tage gerührt. Das Reaktionsprodukt wurde mit Petroläther verrieben, abgesaugt und mit Petroläther gewaschen. Ausb. 550 mg (84%) **3b**, das bei ca. 120° Isocyanat abspaltet und dann den Schmp. von **3a** (203°) zeigt.

$C_{12}H_{13}N_3O_3$  (247.3) Ber. C 58.29 H 5.30 N 17.00 Gef. C 58.3 H 5.29 N 17.0

Aus der mit einem Tropfen 10proz. äthanolischer *Kalilauge* versetzten äthanolischen Lösung von **3b** kristallisierte nach 2 Stdn. **3a** aus, IR-identisch mit authent. **3a**.

*1-Methylcarbamoyl-imidazol-dicarbonsäure-(4.5)-dimethylester (4b)*: Die Suspension von 1.0 g *Imidazol-dicarbonsäure-(4.5)-dimethylester (4a)* in 2 ccm Äther wurde mit 1.0 g *Methylisocyanat* und 0.04 ccm *Triäthylamin* versetzt und 12 Stdn. gerührt. Der gebildete Niederschlag von 1.3 g (quantitat.) **4b** wurde in Petroläther aufgeschlämmt und abgesaugt; aus Essigester Schmp. 198°.

$C_9H_{11}N_3O_5$  (241.2) Ber. C 44.81 H 4.60 N 17.42 2 OCH<sub>3</sub> 25.74  
Gef. C 44.9 H 4.45 N 17.4 OCH<sub>3</sub> 25.71

Die Suspension von 0.5 g **4b** in 5 ccm Äthanol wurde mit 1 Tropfen 10proz. äthanolischer *Kalilauge* versetzt und 2 Stdn. gerührt. Der Niederschlag zeigte nach Absaugen und Auswaschen mit Äther ein mit **4a** übereinstimmendes IR-Spektrum.

*1.3-Dioxo-2-methyl-7-methoxycarbonyl-2.3-dihydro-1H-imidazo[1.5-c]imidazol (5)*: Zu der Suspension von 1.0 g **4a** in 3 ccm Äther wurden 2.0 g *Methylisocyanat* und unter Rühren 0.08 ccm 10proz. äthanolische *Kalilauge* gegeben. Die Reaktion setzte sofort unter Sieden ein: nach wenigen Min. erfolgte teilweise Auflösung, dann nahm das Gemisch eine festere Konsistenz an. Nach eintägigem Rühren wurden das Lösungsmittel und überschüssiges Isocyanat i. Vak. entfernt, der Rückstand mit 15–20 ccm Essigester 1 Stde. unter Rückfluß gekocht, die noch heiße Lösung von etwas Rückstand abfiltriert und mit wenig Petroläther versetzt. Beim Erkalten und Ankratzen kristallisierten 600–750 mg (53–67%) rohes **5** aus, das erst nach wiederholtem Umkristallisieren aus Essigester oder Benzol/Petroläther im IR-Spektrum keine NH-Bande mehr zeigte und bei 159° schmolz.

$C_8H_7N_3O_4$  (209.2) Ber. C 45.94 H 3.37 N 20.09 1 OCH<sub>3</sub> 14.83  
Gef. C 46.0 H 3.33 N 19.8 OCH<sub>3</sub> 14.90

*N-Methylcarbamoyl-prolin-äthylester (6b)*: Zu 3.0 g *Prolin-äthylester (6a)* in 15 ccm Äther wurden 3.0 g *Methylisocyanat* getropft. Die Reaktion setzte sofort unter Sieden des Äthers ein. Nach 1 Stde. wurde das Lösungsmittel i. Vak. verjagt; aus Benzol/Petroläther (1:2) 3.6 g (85%) **6b** vom Schmp. 83°.

$C_9H_{16}N_2O_3$  (200.2) Ber. C 53.98 H 8.06 N 13.99 Gef. C 54.2 H 8.18 N 13.7

IR (KBr): 3236 (NH); 1742, 1629/cm (CO).

*1.3-Dioxo-2-methyl-perhydro-pyrrolo[1.2-c]imidazol (7a)*: In die Lösung von 3.0 g **6b** in 10 ccm Äthanol wurden 0.05 ccm 10proz. äthanolische *Kalilauge* eingerührt und das Gemisch 30–40 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach Abdampfen des Äthanolis i. Vak. wurde der ölige Rückstand mit Äther aufgenommen, von einer geringfügigen Trübung abfiltriert,

<sup>9)</sup> *W. Walisch*, Chem. Ber. **94**, 2314 (1961).

der Äther i. Wasserstrahlvak. entfernt und das verbleibende Öl i. Hochvak. destilliert. Ausb. 2.10 g (97%), Sdp.<sub>0.1</sub> 80–85°, nach Redestillation 1.50 g (65%) vom Sdp.<sub>0.1</sub> 82–83°.

C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (154.2) Ber. C 54.53 H 6.54 N 18.17 Gef. C 53.9 H 6.49 N 17.9

*N*-Methylcarbamoyl-pipecolinsäure-äthylester (**8b**): Der Lösung von 2.97 g *Pipecolinsäure-äthylester* (**8a**) in 15 ccm Äther wurden 3.0 g *Methylisocyanat* unter Rühren zugepft. Die Reaktion setzte momentan ein. Nachdem das Isocyanat eingetragen war, wurde noch 1 Stde. weitergerührt und das Lösungsmittel und überschüssiges Isocyanat i. Vak. eingedampft. Ausb. 3.8 g (93%), die für die nachstehende Cyclisierung einmal, für die Analyse 3 mal aus Benzol/Petroläther umkristallisiert wurden. Schmp. 112°.

C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (214.3) Ber. C 56.05 H 8.47 N 13.08 Gef. C 56.1 H 8.38 N 13.1

IR (KBr): 3300 (NH); 1706, 1626/cm (CO).

*1,3-Dioxo-2-methyl-perhydro-imidazo[1,5-a]pyridin* (**9a**): Die Lösung von 2.5 g **8b** in 8 ccm Äthanol wurde mit 0.05 ccm 10proz. äthanolischer *Kalilauge* 30–40 Min. unter Rückfluß gekocht. Das nach Verjagen des Äthanol i. Vak. verbleibende Öl wurde in Äther gelöst und von einer geringen Trübung abfiltriert. Nach Abdestillieren des Äthers erhielt man bei Sdp.<sub>0.1</sub> 92–94° 1.32 g (67%) **9a**, die in der Vorlage erstarrten. Schmp. 57° (Petroläther).

C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (168.2) Ber. C 57.13 H 7.19 N 16.66 Gef. C 57.1 H 7.01 N 16.6

*4-Hydroxy-2-thioxo-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolin-carbonsäure-(4)-äthylester* (**14a**): Die Mischung von 1.0 g *Isatin* (**10a**) und 2.0 g *Methylisothiocyanat* wurde nach Zugabe von 3 ccm Äthanol und 10 Tropfen *Triäthylamin* 17 Stdn. gerührt, wobei sie sich entfärbte. Der Niederschlag (1.2 g, 66%) wurde mit Äther verrührt, abgesaugt und aus Essigester umkristallisiert. Schmp. 172°.

C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (266.3) Ber. C 54.12 H 5.30 N 10.52 Gef. C 53.9 H 5.54 N 9.8

*4-Hydroxy-2-thioxo-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolin-carbonsäure-(4)-äthylester* (**14b**): Die Mischung von 1.0 g **10a** und 3.0 g *Phenylsenfö* wurde nach Zugabe von 3 ccm Äthanol und 10 Tropfen *Triäthylamin* 1 Tag gerührt, der gebildete, nahezu farblose Kristallbrei in wenig Äther aufgeschlämmt, abgesaugt und mit Äther gewaschen. Ausb. 2.2 g (98%), Schmp. 188° (Zers.).

C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (328.3) Ber. C 62.20 H 4.91 N 8.53 Gef. C 62.0 H 4.92 N 8.1

*4-Methylamino-2-oxo-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolin-carbonsäure-(4)-äthylester* (**13**): Die Suspension von 1.0 g *4-Hydroxy-2-oxo-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolin-carbonsäure-(4)-äthylester* (**12a**)<sup>3)</sup> in einer Mischung von 1 ccm Chloroform und 0.5 ccm Äthanol wurde mit 2 g *Methylisocyanat* und 3 Tropfen *Triäthylamin* versetzt und gerührt. Nach 5 Tagen wurden das Lösungsmittel und überschüssiges Isocyanat i. Vak. entfernt, der noch schmierige Rückstand mit 14 ccm Äther verrührt, wobei er pulvrig wurde, abgesaugt und mit Äther gewaschen. Aus dem ätherischen Filtrat kristallisierte noch etwas vom gleichen Produkt: Gesamtausb. 0.65–0.75 g (61–71%), Schmp. 182° nach Sintern (aus Benzol/Petroläther).

C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (263.3) Ber. C 59.30 H 6.51 N 15.96 I OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> 17.11

Gef. C 58.6 H 6.59 N 15.8 OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> 16.85

Eine Probe **13** wurde mit der gleichen Menge *Methylisocyanat* und Äthanol und 4–5 Tropfen *Triäthylamin* versetzt: nach einwöchiger Einwirkung wurde nur unverändertes **13** wiedergewonnen.

*4-Methylamino-2-thioxo-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolin-carbonsäure-(4)-äthylester* (**15**): 1.0 g **14b** wurden nach Anfeuchten mit 0.5 ccm Äthanol und 0.5 ccm Chloroform mit

1.0 g *Methylisocyanat* und 3 Tropfen *Triäthylamin* versetzt und 2 Stdn. gerührt, wobei eine rote Lösung erhalten wurde. Aus dieser fiel auf Zusatz von Petroläther ein rotes Harz aus, das beim Verrühren mit wenig Essigester 150 mg farblose Kristalle von **15** lieferte. Nach Absaugen wurde die Mutterlauge mit Chloroform verdünnt und an einer  $\text{Al}_2\text{O}_3$ -Säule<sup>10)</sup> (Höhe 35, Durchmesser 8 mm) chromatographiert. Das mit 50 ccm Chloroform erhaltene gelbliche Eluat hinterließ beim Eindampfen i. Vak. ein dickflüssiges Öl, das in wenig Essigester bei Raumtemp. gelöst wurde und auf Zugabe von Petroläther bis zur ersten Trübung, Kühlen mit Eis und Ankratzen weitere 200 mg **15** lieferte. Nach Absaugen wurde die Mutterlauge i. Vak. eingedampft und der ölige Rückstand mit etwas Äther verrieben, wobei noch einmal 200 mg **15** pulvrig ausfielen; Gesamtausb. 550 mg (52%), die aus lauwarmem Essigester/Petroläther umkristallisiert wurden. Schmp. 178°.

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$  (341.4) Ber. C 63.33 H 5.61 N 12.31 Gef. C 63.3 H 5.63 N 12.0

4-[3-Methyl-ureido]-2-oxo-3-methyl-1.2.3.4-tetrahydro-chinazolin-carbonsäure-(4)-äthylester (**17a**)<sup>3,6)</sup>: Die Suspension von 500 mg 2-Oxo-3-methylcarbamoylimino-1-methylcarbamoyl-2.3-dihydro-indol (**11b**)<sup>3)</sup> in 5 ccm Äthanol wurde 45 Min. unter Rückfluß gekocht, wobei **11b** sich mit gelber Farbe auflöste, die sich schließlich weitgehend aufhellte. Nach Erkalten kristallisierten 220 mg (37%) farbloses **17a**, das nach Umkristallisieren aus Äthanol durch Schmp. und Misch-Schmp. 214° sowie auf Grund der Übereinstimmung der IR-Spektren mit authent. **17a**<sup>3)</sup> identifiziert wurde. Aus der Mutterlauge konnte nach Eindampfen i. Vak. und Verreiben des öligen Rückstands mit wenig Äthanol/Äther noch etwas **17a** oder an dessen Stelle nachfolgend beschriebenes **18a** gewonnen werden.

IR (KBr): 3367 (NH); 1754 (CO scharf); 1692 und 1683/cm (CO aufgespalten).

**17a** bleibt nach 3tägiger Behandlung mit Äthanol/Triäthylamin unverändert.

2.2'.5'-Trioxo-3.1'-dimethyl-1.2.3.4-tetrahydro-chinazolin-4-spiro-4'-imidazolidin (**18a**): Die Suspension von 500 mg **11b** in 3 ccm Äthanol wurde mit 0.1 ccm *Triäthylamin* versetzt und bei Raumtemp. bis zur Entfärbung (20–30 Min.) gerührt. Nach Zugabe von wenig Äther wurde der gebildete Niederschlag (200 mg) abgesaugt, mit Äther gewaschen und aus Wasser oder Äthanol umkristallisiert. Schmp. 288°. Die Mutterlauge der Umsetzung lieferte nach Eindampfen i. Vak. ein Öl, aus dem nach Auflösung in wenig Äthanol und Zugabe von Äther 0.1 g **18a** auskristallisierten (Gesamtausb. 60%).

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3$  (260.2) Ber. C 55.38 H 4.56 N 21.53

Gef. C 55.2 H 4.56 N 21.2 kein Äthoxyl

**18a** ist in Äther, Petroläther und Benzol schwer, in Chloroform mäßig löslich. In Wasser und Äthanol löst es sich bei Siedetemperatur.

2-Oxo-3-phenylcarbamoylimino-1-phenylcarbamoyl-2.3-dihydro-indol (**11c**): Die Suspension von 1.0 g *Isatin-3-imid* (**11a**) in 4 ccm Äther wurde mit 2.0 g *Phenylisocyanat* und 0.2 ccm *Triäthylamin* versetzt und gerührt. Nach 5–6 Min. hatte sich ein neuer, hellgelber Niederschlag gebildet, der nach Zugabe von 10 ccm Äther noch 3 Stdn. weitergerührt wurde. Ausb. 2.6 g (quantitat.), die nach Absaugen, Auswaschen mit Äther und Umkristallisieren aus Essigester bei 189° schmolzen.

$\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$  (384.4) Ber. C 68.74 H 4.20 N 14.58 Gef. C 68.6 H 4.18 N 14.2

2.2'.5'-Trioxo-3.1'-diphenyl-1.2.3.4-tetrahydro-chinazolin-4-spiro-4'-imidazolidin (**18b**)

a) Die Suspension von 500 mg **11c** in 7 ccm Äthanol wurde mit 0.2 ccm *Triäthylamin* versetzt und gerührt. Nach 15 Min. hatten sich 500 mg (quantitat.) farblose Kristalle ausgeschie-

<sup>10)</sup> „Merck“ aktiv neutral für Säulenchromatographie (Aktivitätsstufe I).

den, die nach 2 Stdn. abgesaugt, mit Petroläther gewaschen, in viel Acetonitril bei Siedetemp. gelöst und nach Zugabe vom gleichen Vol. Wasser durch Kühlen und Ankratzen umkristallisiert wurden. Schmp. 300°.

$C_{22}H_{16}N_4O_3$  (384.4) Ber. C 68.74 H 4.20 N 14.58

Gef. C 68.5 H 4.22 N 14.2 kein  $OC_2H_5$

**18b** kristallisiert aus *Äthanol* in farblosen Kristallen von **18b**· $C_2H_5OH$ , die wie das lösungsmittelfreie **18b** bei 300° schmelzen.

$C_{22}H_{16}N_4O_3 \cdot C_2H_5OH$  (430.5) Ber. C 66.96 H 5.15 N 13.02 1  $OC_2H_5$  10.47

Gef. C 66.8 H 5.29 N 12.3  $OC_2H_5$  10.60

b) Die Suspension von 1.0 g **11c** in 15 ccm *Äthanol* wurde 30–40 Min. unter Rückfluß gekocht, wobei die gelbe Lösung sich aufhellte. Nach Erkalten und Ankratzen kristallisierten 850–900 mg (75–80%) farblose Kristalle vom Schmp. 300°, die nach Absaugen und Auswaschen mit Äther auf Grund von IR-Spektrum und Äthoxylgehalt als das oben beschriebene **18b**· $C_2H_5OH$  identifiziert wurden. Dieses geht beim Umkristallisieren aus Acetonitril/Wasser in lösungsmittelfreies **18b** über, das auf Grund des IR-Spektrums und wegen Fehlens von Äthoxyl mit dem oben beschriebenen identifiziert wurde.

[85/70]