

## Aufbau kondensierter Heterocyclen aus Anthranilsäureester und Lactonen

Hans Möhrle\* und Christian-Michael Seidel

Pharmazeutisches Institut der Freien Universität Berlin, Fachbereich 22,  
D-1000 Berlin 33, Königin-Luise-Straße 2+4

Eingegangen am 29. Januar 1973

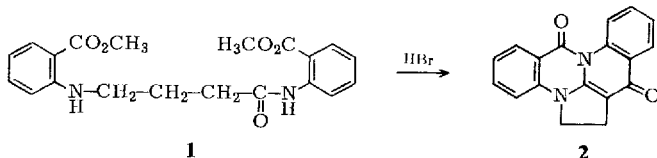
Umsetzung von Anthranilsäureester (3) mit  $\gamma$ -Butyrolacton (4) führt bei 270°C im Druckrohr zur pentacyclischen Verbindung 2, deren Struktur durch eine unabhängige Synthese gesichert wird. Die Anwendung der Reaktion auf andere Lactone (12, 15) wird untersucht ( $\rightarrow$  13, 16).

### Synthesis of Condensed Heterocycles from Anthranilic Ester and Lactones

Anthranilic ester (3) reacts with  $\gamma$ -butyrolactone (4) at 270°C in a sealed tube to give the pentacyclic compound 2, the structure of which is confirmed by synthesis from unequivocally prepared intermediates. The application of the reaction to other lactones (12, 15) is studied ( $\rightarrow$  13, 16).

*Astill* und *Boekelheide*<sup>1)</sup> berichteten im Rahmen der Synthese von 1-Benzazepin-Derivaten über erfolglose Versuche mit der *Späth*schen Methode<sup>2)</sup>, in Anthranilsäure oder Anthranilsäure-methylester (3) mit  $\gamma$ -Butyrolacton (4) eine Methoxycarbonylpropyl-Gruppe einzuführen. Es kam dabei zur Eliminierung der Carboxyl- oder Methoxycarbonyl-Gruppe unter Bildung von 1-Phenyl-2-pyrrolidon bzw. Anilin. Als Nebenprodukt erhielten sie in geringer Ausbeute eine gelbe Substanz, die sie allein durch die Elementaranalyse charakterisierten, für die aber kein Strukturvorschlag gemacht werden konnte.

Wir bearbeiteten im Zusammenhang mit einer anderen Fragestellung diese Reaktion und klärten die Struktur der gelben Substanz auf. Eine kürzlich erschienene Arbeit von *McCall*, *Proctor* und *Purdie*<sup>3)</sup> veranlaßt uns, die bisherigen Ergebnisse mitzuteilen. Die englischen Autoren untersuchten die Reaktion von 3 mit 4-Brombuttersäure-methylester und erhielten in minimaler Ausbeute eine gelbe Substanz, von der sie ohne Beweise in einer Fußnote erwähnen, daß „sie mit dem Produkt von *Astill* und *Boekelheide* identisch zu sein scheint“.



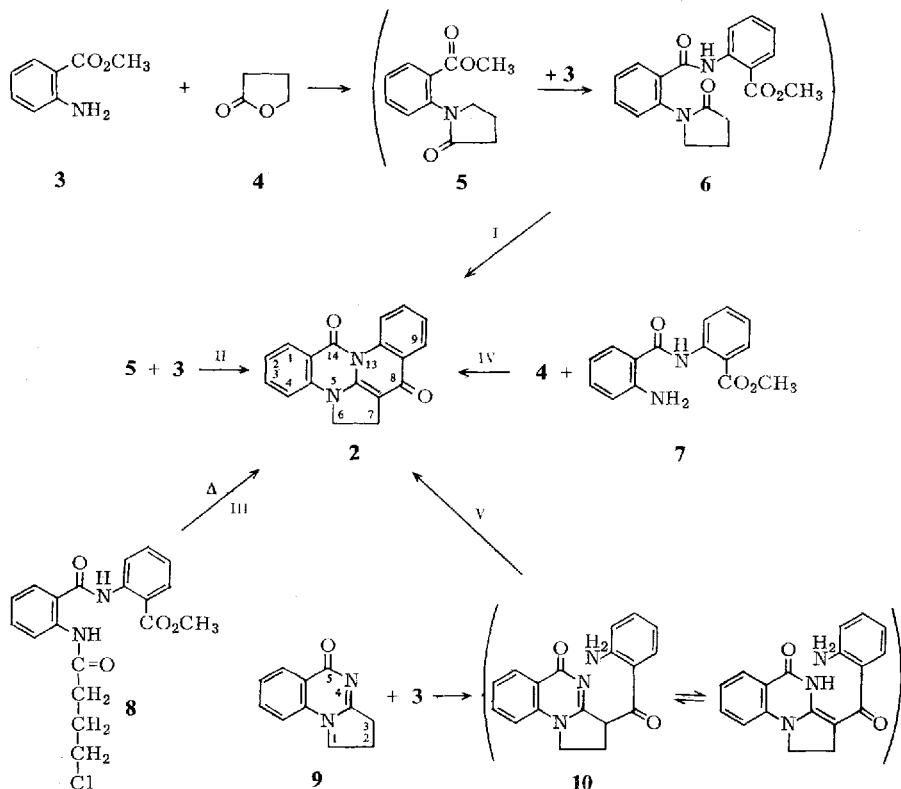
*Proctor* und Mitarbb. konnten, da Abbaureaktionen keine definierten Produkte ergaben, nur einen Strukturvorschlag 2 machen, der mit der Umsetzung des isolierten Zwischenprodukts 1 zum Endprodukt begründet wurde.

<sup>1)</sup> B. D. *Astill* und V. *Boekelheide*, J. Am. Chem. Soc. 77, 4079 (1955).

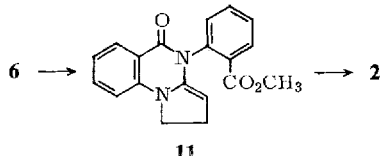
<sup>2)</sup> E. *Späth* und J. *Lintner*, Ber. Deut. Chem. Ges. 69, 2727 (1936).

<sup>3)</sup> I. *McCall*, G. R. *Proctor* und L. *Purdie*, J. Chem. Soc. C 1970, 1126.

Bei unseren Umsetzungen von **3** mit **4** bei 270°C im Druckrohr erhielten wir in etwa 20proz. Ausbeute die von *Astill* und *Boekelheide*<sup>1)</sup> beschriebene Substanz. Als Arbeitshypothese postulierten wir folgenden Mechanismus (Weg I) mit dem Endprodukt **2**.



Die Aminolyse von **4** mit **3** führt primär zu einem  $\gamma$ -Hydroxycarbonsäureanilid, das bei der Reaktionstemperatur durch Dehydratisierung in das Lactam **5** übergeht. **5** reagiert mit einem zweiten Molekül **3** in einer Esteraminolyse zu dem „Lactamanilid“ **6**. Der nächste Schritt müßte durch Dehydratisierung zur Bildung des Enamins **11** und mit gekoppelter Acylierung<sup>4)</sup> zu **2** führen.



4) W. Sobotka, W. N. Beverung, G. G. Munoz, J. C. Sircar und A. I. Meyers, J. Org. Chem. **30**, 3667 (1965); A. I. Meyers und J. C. Sircar, ebenda **32**, 1250 (1967); A. I. Meyers, A. H. Reine und R. Gault, ebenda **34**, 698 (1969); F. Bohlmann und O. Schmidt, Chem. Ber. **97**, 1354 (1964).

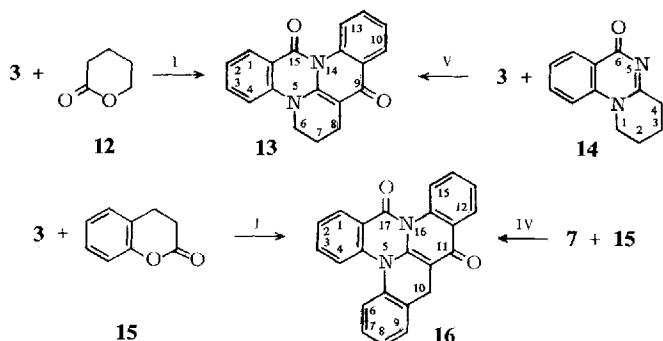
Die Bestätigung für die Zwischenstufe **5** ergibt sich aus der Umsetzung mit **3** (Weg II), die ebenfalls zu **2** führt.

Als heteroanaloge ringoffene Vorstufe von **6** ergibt **8** unter den üblichen Reaktionsbedingungen ebenfalls **2** (Weg III).

Die Annahme, daß der Weg I über das Intermediärprodukt **6** läuft, ließ sich dadurch stützen, daß *N*-Anthraniloylanthranilsäure-methylester (**7**) mit **4** zu **2** kondensiert (Weg IV). Gleichzeitig deutet dieser Befund darauf hin, daß als erster Reaktionsschritt bei Weg I eine intermolekulare Aminolyse von zwei Molekülen **3** erfolgen kann und dann erst mit **4** eine Umsetzung eintritt.

Die Art der Verknüpfung der Bausteine in **2** zeigt am klarsten die Synthese ausgehend vom tricyclischen Chinazolinon **9** (Weg V). Von solchen 2-Alkylderivaten, die als vinyloge Ketone aufgefaßt werden können, ist bekannt<sup>5,6</sup>, daß sie eine aktivierte Methylengruppe besitzen. Dem entspricht in **9** die 3-Stellung, so daß die Kondensation mit **3** zu **10** führt. **10** stellt aber in seiner tautomeren Form ein vinyloges Imid dar, was die Cyclisierung unter Ammoniakabspaltung verständlich macht.

Mit  $\delta$ -Valerolacton (**12**) ist die Reaktion nach Weg I ebenfalls durchführbar und liefert auch aus **14** nach Weg V strukturbeweisend das entsprechende Endprodukt **13**.



3,4-Dihydrocoumarin (**15**) läßt sich mit **3** zu **16** kondensieren, dessen Struktur durch eine analoge Darstellung nach Weg IV gestützt wird.

### Umsetzung von Anthranilamid mit Lactonen

Zur Darstellung der für die Synthesen des Wegs V notwendigen Ausgangssubstanzen **9** und **14** fanden wir eine Eintopfreaktion durch Umsetzung von Anthranilamid (**17**) mit den entsprechenden Lactonen.

Bemerkenswerterweise entstand in jedem Fall ein Isomeren-Gemisch, wie sich dünn-schichtchromatographisch nachweisen ließ. Die Trennung ergab neben den gewünschten Produkten **9** und **14** auch die Pyrrolo[2.1-*b*]- bzw. Pyrido[2.1-*b*]chinazolone **18** und **19**, deren Struktur durch Synthese aus Isatosäureanhydrid nach *Späth* und *Platzer*<sup>7)</sup> bewiesen wurde. Aufgrund der Untersuchungen von *Hagiwara*, *Kurihara* und *Yoda*<sup>8)</sup> könnte man annehmen, daß **18** und **19** stabiler sind und bei den Reaktions-

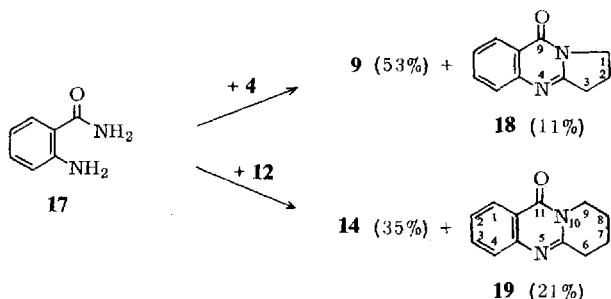
<sup>5)</sup> H. M. Blatter, H. Lukaszewski und G. DeStevens, J. Org. Chem. **30**, 1021 (1965).

<sup>6)</sup> E. C. Taylor und Y. Shvo, J. Org. Chem. **33**, 1719 (1968).

<sup>7)</sup> E. Späth und N. Platzer, Ber. Deut. Chem. Ges. **68**, 2221 (1935).

<sup>8)</sup> Y. Hagiwara, M. Kurihara und N. Yoda, Tetrahedron **25**, 783 (1969).

bedingungen durch thermisch bedingte 1,3-Alkyl-Umlagerung aus **9** und **14** entstehen. Wenn diese Annahme richtig ist, müßte bei Einsatz von reinem **9** und **14** im Syntheseweg V neben den Reaktionsprodukten auch **18** und **19** nachzuweisen sein. Das ist tatsächlich dünn-schichtchromatographisch möglich.



Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Unterstützung der Arbeit, Herrn Dr. B. Langhammer, Beilstein-Institut Frankfurt/M., für Nomenklaturvorschläge.

## Experimenteller Teil

Die Schmp. wurden mit dem Kofler-Schmp.-Mikroskop ermittelt und nicht korrigiert.

*Dünn-schichtchromatographie:* Kieselgel-Fertigplatten Woelm, Fließmittel:

I Aceton/Essigester/Methanol (30 : 30 : 30)

II Aceton/Essigester/Isopropylalkohol (40 : 40 : 20)

### 8,14-Dioxo-6,7-dihydro-8H,14H-5,13-diazabenz[e]aceanthrylen (**2**)

*Weg I:* Eine Mischung aus 15.1 g (0.1 mol) Anthranilsäure-methylester (**3**) und 8.6 g  $\gamma$ -Butyrolacton (**4**) wurde im Bombenrohr 4 h auf 270°C (Ofentemp.) erhitzt. Der Gesamtansatz wurde anschließend in wenig Äthanol suspendiert und das feste Reaktionsprodukt abgesaugt. Umkristallisation aus Eisessig lieferte feine gelbe Nadeln vom Schmp. 298 bis 299°C (Lit.<sup>1)</sup>: 296–297°C), Ausb. 3.1 g (21.5%). DC:  $R_F$  0.46 (Fließmittel I) einheitlich. — IR (KBr): 1705 und 1625  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{CO}}$ ). — MS:  $M^+$   $m/e$  288. — NMR ( $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ):  $\tau$  6.29 (2) t 7-H<sub>2</sub>; 5.10 (2) t 6-H<sub>2</sub>; 1.34–1.66 (2) m 1-H und 9-H; 1.66–2.59 (5) m (2–4)-H und (10 bis 11)-H; um 0.34 (1) zentriertes m 12-H.

$\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$  (288.3) Ber. C 74.99 H 4.20 N 9.72 Gef. C 74.94 H 4.19 N 9.72

*Weg II:* Eine Mischung von 4.0 g 1-(*o*-Methoxycarbonylphenyl)-2-pyrrolidon (**5**)<sup>9)</sup> und 3.0 g **3** wurde im Metallbad 5 h auf 240°C (Badtemp.) erhitzt und nach dem Erkalten 2 h gekühlt. Der erhaltene Kristallbrei wurde in Äther suspendiert, abgesaugt und aus Eisessig umkristallisiert. Ausb. 2.0 g (38%) feine gelbe Nadeln vom Schmp. 296–298°C, Misch-Schmp. mit **2** ohne Depression. DC:  $R_F$  0.46 (Fließmittel I) einheitlich. — IR (KBr): Deckungsgleich mit dem Spektrum von **2**.

*Weg III:* 2.7 g (0.01 mol) *N*-Anthraniloylanthranilsäure-methylester (**7**)<sup>10)</sup> wurden in 10 ml absol. Pyridin unter Eiskühlung mit 1.6 g 4-Chlorbutyrylchlorid versetzt. Nach 12 h wurde auf Eis gegossen, mit verd. Salzsäure angesäuert und mit Chloroform extrahiert. Der über

<sup>9)</sup> R. Landi Vittory und F. Gatta, Gazz. Chim. Ital. **99**, 59 (1969).

<sup>10)</sup> G. Schroeter, Ber. Deut. Chem. Ges. **40**, 1610 (1907).

Natriumsulfat getrocknete Chloroformextrakt wurde i. Vak. eingedampft und der hochviskose, gelbe, ölige Rückstand ohne weitere Reinigung 4 h im Ölbad auf 240°C (Badtemp.) erhitzt. Der braune und teilweise harzige Rückstand wurde aus viel Äthanol umkristallisiert. Ausb. 0.90 g (31%), Schmp. 296–297°C, identisch mit **2**.

*Weg IV:* Eine durch Erwärmen hergestellte Lösung von 2 g **7**<sup>10)</sup> in 4 g **4** wurde 4 h auf 250°C (Ofentemp.) im Bombenrohr erhitzt. Die sich beim Abkühlen abscheidenden, gelben Nadeln wurden abgesaugt, mit Äther gewaschen und aus Eisessig umkristallisiert. Ausb. 990 mg (46%), Schmp. 297–298°C, identisch mit **2**.

*Weg V:* Eine durch Erwärmen hergestellte Lösung von 2 g 1,2,3,5-Tetrahydro-pyrrolo[1.2-*a*]chinazolin-5-on (**9**) in 4 g **3** wurde im Bombenrohr 6 h auf 270°C (Ofentemp.) erhitzt. Das resultierende rotbraune Öl, das intensiv nach Ammoniak roch, wurde nach Zusatz von wenig Äthanol 2 h gekühlt. Die abgeschiedenen gelben Kristalle wurden abgesaugt, mit Äther gewaschen und aus Eisessig umkristallisiert. Ausb. 1.3 g (42%), Schmp. 297–298°C, identisch mit **2**.

Im Filtrat des Gesamtansatzes konnte durch Dünnschichtchromatographie neben den Ausgangsubstanzen und wenig **2** sehr deutlich 1,2,3,9-Tetrahydro-pyrrolo[2.1-*b*]chinazolin-9-on (**18**) durch Vergleich mit authent. Substanz<sup>7)</sup> nachgewiesen werden. DC:  $R_F$  0.56 (Fließmittel II); Detektion: 1) Dragendorffs Reagens, 2) Tüpfeln mit methanolischer Natriumborhydrid-Lösung erzeugt eine intensive hellblaue Fluoreszenz im UV-Licht (1,2,3,3a,4,9-Hexahydro-pyrrolo[2.1-*b*]chinazolin-9-on).

#### 9,15-Dioxo-7,8-dihydro-6H,9H,15H-benzo[*b*]chinazolino[1.3-*ij*][1.8]naphthyridin (**13**)

*Weg I:* Eine Mischung aus 15.1 g (0.1 mol) **3** und 10 g (0.1 mol)  $\delta$ -Valerolacton (**12**) wurde 4 h im Bombenrohr auf 270°C erhitzt. Das resultierende dunkelbraune Öl wurde in wenig Äther aufgenommen. Nach Kühlen über Nacht wurden die abgeschiedenen gelbbraunen Kristalle aus Äthanol umkristallisiert: Lange gelbe Nadeln vom Schmp. 191–192°C. Ausb. 1.95 (13%). DC:  $R_F$  0.72 (Fließmittel I) einheitlich. — IR (KBr): 1700  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu\text{CO}$ ). — MS:  $M^+ m/e$  302. — NMR ( $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ):  $\tau$  7.82–7.29 (2) angenähertes Pentuplett. 7-H<sub>2</sub>; 6.77<sup>7)</sup>(2) t 8-H<sub>2</sub>; 5.40 (2) t 6-H<sub>2</sub>; 1.35–1.66 (2) m 1- und 10-H; 1.66–2.42 (5) m (2–4)-H und (11–12)-H; um 1.1 (1) zentriertes m 13-H.

$\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$  (302.3) Ber. C 75.48 H 4.67 N 9.27 Gef. C 75.56 H 4.86 N 9.28

*Weg V:* Eine durch Erwärmen hergestellte Lösung von 2 g 2,3,4,6-Tetrahydro-1H-pyrido[1.2-*a*]chinazolin-6-on (**14**) in 4 g **3** wurde im Bombenrohr 4 h auf 270°C (Ofentemp.) erhitzt. Das resultierende braune Öl wurde in wenig Äther aufgenommen. Nach Kühlen über Nacht wurden die abgeschiedenen gelbbraunen Kristalle aus Äthanol umkristallisiert. Gelbe Nadeln vom Schmp. 191–192°C, Ausb. 0.90 g (30%), identisch mit **13**.

Im ätherischen Filtrat ließ sich analog zur Darstellung von **2** nach Weg V entsprechend 6,7,8,11-Tetrahydro-9H-pyrido[2.1-*b*]chinazolin-11-on (**19**) dünn-schichtchromatographisch nachweisen. DC:  $R_F$  0.65 (Fließmittel II).

#### 11,17-Dioxo-10H,11H,17H-dibenzo[*b,g*]chinazolino[1.3-*ij*][1.8]naphthyridin (**16**)

*Weg I:* Eine Mischung von 15.1 g (0.1 mol) **3** und 14.8 g (0.1 mol) 2-Chromanon (**15**) wurde 4 h im Bombenrohr auf 270°C (Ofentemp.) erhitzt. Das dunkelbraune Öl wurde in wenig Äthanol aufgenommen. Dann wurde 2 h gekühlt. Die abgeschiedenen gelben Kristalle gaben aus Eisessig hellgelbe feine Nadeln vom Schmp. 233–235°C, Ausb. 1.6 g (9%). — IR (KBr): 1685 und 1660  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu\text{CO}$ ). — MS:  $M^+$  ber. 350.1054, gef. 350.1047. — NMR ( $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ):  $\tau$  5.72 (2) s 10-H<sub>2</sub>; 2.62 (4) s (6–9)-H; 1.30–1.66 (2) m 1- und 12-H; 1.66 bis 2.44 (5) m (2–4)-H und (13–14)-H; um 0.70 (1) zentriertes m 15-H.

$\text{C}_{23}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$  (350.4) Ber. C 78.84 H 4.03 N 8.00 Gef. C 78.56 H 4.11 N 7.96

*Weg IV:* Eine durch Erwärmen hergestellte Lösung von 2.0 g **7** in 4.0 g **15** wurde im Bombenrohr 4 h auf 150°C erhitzt. Nach Zusatz von Äther zu dem resultierenden braunen Öl fiel eine gelbe, feinkristalline Substanz aus. Umkristallisation aus Eisessig ergibt hellgelbe, feine Nadeln vom Schmp. 233–235°C, Ausb. 350 mg (13%), identisch mit **16**.

*1,2,3,5-Tetrahydro-pyrrolo[1.2-*a*]chinazolin-5-on (9):* Ein Gemisch aus 13.6 g (0.1 mol) Anthranilamid (**17**) und 10 g **4** wurde 4 h im Bombenrohr auf 270°C (Ofentemp.) erhitzt. Der Gesamtansatz, der beim Erkalten weitgehend durchkristallisierte, wurde 1 h mit Aktivkohle in Methanol unter Rückfluß gekocht. Das Filtrat wurde i. Vak. eingedampft, der gelbliche, z. T. ölige Rückstand in kleinen Anteilen mit ca. 150 ml kaltem Äthylacetat ausgezogen, anschließend das kristalline Rohprodukt abfiltriert und aus Äthanol umkristallisiert. Farblose bis schwach gelbliche Nadeln vom Schmp. 220–221°C, Ausb. 9.9 g (53%). DC:  $R_F$  0.10 (Fließmittel II) einheitlich. — IR (KBr): 1625  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{CO}}$ ). — MS:  $M^+ m/e$  186. — NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): um  $\tau$  7.62 (2) zentriertes m 2-H<sub>2</sub>; 6.89 (2) t 3-H<sub>2</sub>; 5.77 (2) t 1-H<sub>2</sub>; 2.2–3.0 (3) (7–9)-H; 1.85 (1) dd 6-H. — Zur Elementaranalyse wurde bei  $5 \cdot 10^{-3}$  Torr und 190°C sublimiert.

$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$  (186.2) Ber. C 70.95 H 5.41 N 15.05 Gef. C 71.11 H 5.53 N 15.00

Das Dünnschichtchromatogramm des Äthylacetatextraktes (Fließmittel II) zeigte einen intensiv absorbierenden Fleck vom  $R_F$  0.56, d. h. auf gleicher Höhe wie authent. 1,2,3,9-Tetrahydro-pyrrolo[2.1-*b*]chinazolin-9-on (**18**), das nach Späth und Platzer<sup>7)</sup> zum Vergleich hergestellt wurde.

Nach dem Betüpfeln des Fleckes vom  $R_F$  0.56 mit gesätt. methanolischer Natriumborhydrid-Lösung zeigte dieser eine im UV intensive hellblaue Fluoreszenz. Zweidimensionale Entwicklung im gleichen Fließmittel ergab 2 Flecke, nämlich unverändertes **18** und das entsprechende Hydrierungsprodukt beim  $R_F$  0.83, wie durch Vergleich mit dem authent. 1,2,3,3a,4,9-Hexahydro-pyrrolo[2.1-*b*]chinazolin-9-on bewiesen wurde.

Zur Isolierung von **18** wurde der Äthylacetatextrakt i. Vak. vom Lösungsmittel befreit und das verbleibende braune Öl im Kugelrohr bei  $5 \cdot 10^{-2}$  Torr bis zu einer Luftbadtemp. von 190°C destilliert. Das Gesamtdestillat, ein viskoses, grün fluoreszierendes gelbes Öl, wurde in wenig Äthanol aufgenommen. Nach Zugabe von 70proz. Perchlorsäure unter Einkühlung bis zur sauren Reaktion und Zusatz von Äther kristallisierten 3.2 g eines farblosen Perchlorates aus. Nach Freisetzen der Base mit verd. Natronlauge, Extraktion mit Methylenchlorid und Entfernen des Lösungsmittels wurde der farblose Rückstand aus Cyclohexan umkristallisiert. Lange, farblose Nadeln vom Schmp. 110–111°C, Ausb. 2.1 g (11%). DC:  $R_F$  0.56 (Fließmittel II) einheitlich. — IR (KBr): Deckungsgleich mit dem von authent. **18**. — NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): um  $\tau$  7.78 (2) zentriertes grobes Pentuplett, 2-H<sub>2</sub>; 6.87 (2) t 3-H<sub>2</sub>; 5.85 (2) t 1-H<sub>2</sub>; 2.77–2.22 (3) m (5–7)-H; 1.79 (1) m mit grober Dublettstruktur 8-H.

*2,3,4,6-Tetrahydro-1H-pyrido[1.2-*a*]chinazolin-6-on (14):* Eine Mischung von 13.6 g **17** und 11 g **12** wurde 4 h im Bombenrohr auf 270°C erhitzt. Aufarbeitung und Trennung der Isomeren analog der Umsetzung mit **4**. 7.1 g (35%) farblose Plättchen vom Schmp. 218 bis 219°C (Äthanol). DC:  $R_F$  0.15 (Fließmittel II) einheitlich. — IR (KBr): 1630  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{CO}}$ ). — MS:  $M^+ m/e$  200. — NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): um  $\tau$  7.94 (4) zentriertes symm. m 2-H<sub>2</sub> und 3-H<sub>2</sub>; 7.02 (2) t 4-H<sub>2</sub>; 5.97 (2) t 1-H<sub>2</sub>; 2.84–2.17 (3) m (8–10)-H; 1.84 (1) dd 7-H.

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$  (200.2) Ber. C 71.98 H 6.04 N 13.99 Gef. C 72.20 H 6.11 N 13.92

4.2 g (21%) 6,7,8,11-Tetrahydro-9H-pyrido[2.1-*b*]chinazolin-11-on (**19**) vom Schmp. 98–99°C (n-Hexan). DC:  $R_F$  0.65 (Fließmittel II) einheitlich. — IR (KBr): Deckungsgleich mit dem Spektrum von **19**, das nach Späth und Platzer<sup>7)</sup> dargestellt wurde. — NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): um  $\tau$  8.03 (4) zentriertes Pentuplett 7-H<sub>2</sub> und 8-H<sub>2</sub>; 7.0 (2) m mit grober Tripletstruktur 6-H<sub>2</sub>; 5.9 (2) m mit grober Tripletstruktur 9-H<sub>2</sub>; 2.72–2.07 (3) m (2–4)-H; 1.72 (1) m mit grober Dublettstruktur 1-H.