

# Über die Darstellung von Derivaten des 3-Amino-8-hydroxy-chinazolons-(4)

Von

F. Dallacker, D. Hollinger und Maria Lipp

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Aachen

(Eingegangen am 12. September 1960)

3-Hydroxy- und 3-Methoxy-anthranilsäure werden verestert, die Ester acyliert und die entstehenden Acylaminoester mit Hydrazin in 2-substituierte 8-Hydroxy- bzw. 8-Methoxy-3-amino-chinazolone-(4) übergeführt. Durch Umsetzung von Alkyl- und Acylisothiocyanaten mit Aminochinazolonen wurden neue Thioharnstoffe erhalten.

## A. Derivate der 3-Hydroxy-anthranilsäure

Die 3-Hydroxy-anthranilsäure, die als Stoffwechselzwischenprodukt beim Übergang von Tryptophan zum Nicotinsäureamid<sup>1</sup> von Bedeutung<sup>2</sup> ist, wobei der Stickstoff der Aminogruppe zum Heteroatom des Pyridinrings wird, wie Untersuchungen von C. Yanojsky und D. M. Bonner<sup>3</sup> mit <sup>15</sup>N zeigten, verdient auch auf Grund ihrer tuberculostatischen<sup>4</sup> und carcinogenen<sup>5</sup> Wirkung Beachtung. Ihre Darstellung wurde von verschiedenen Arbeitsgruppen untersucht und in der Literatur beschrieben.

---

<sup>1</sup> W. A. Krehl, L. J. Tepley, P. S. Sarma und C. A. Elvehjem, Science [New York] [2] **101**, 489 (1945).

<sup>2</sup> H. K. Mitchell, J. F. Nye und R. D. Owen, J. Biol. Chem. **175**, 433 (1948). P. W. Albert, B. T. Scheer und H. J. Deuel, ebenda **175**, 479 (1948). C. Heidelberger, M. E. Gullberg und S. Lepowsky, ebenda **175**, 471 (1948). C. Heidelberger, E. P. Abraham und S. Lepowsky, ebenda **176**, 1461 (1948). A. Butenandt, G. Schulz und G. Hanser, Z. physiol. Chem. **295**, 404 (1953).

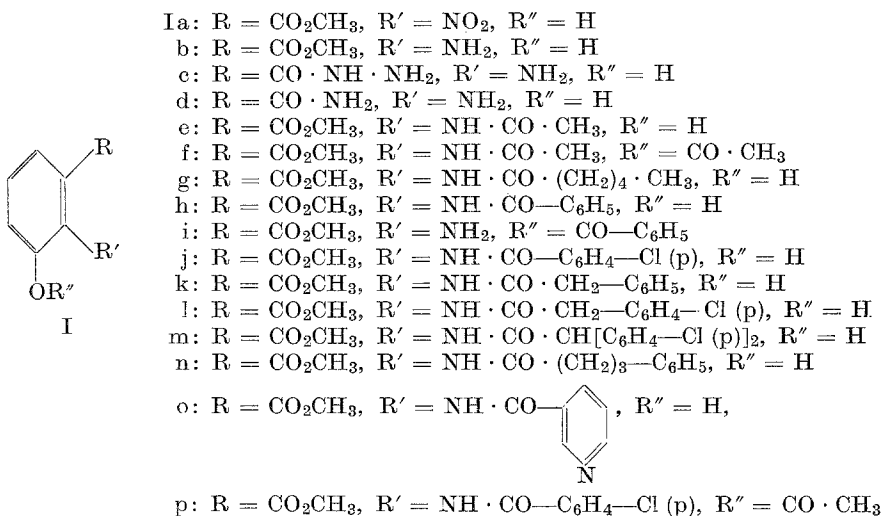
<sup>3</sup> C. Yanojsky und D. M. Bonner, J. Biol. Chem. **190**, 211 (1951).

<sup>4</sup> B. Perissinotto und C. A. Benassi, Boll. soc. ital. biol. sper. **28**, 228 (1952).

<sup>5</sup> H. Darnenber, Dtsch. med. Wschr. **83**, 1728 (1958).

ben<sup>6</sup>. Wir benutzten zur Synthese der 3-Hydroxy-anthranilsäure das von *B. Hegedüs*<sup>6</sup> entwickelte Verfahren. Dabei gingen wir von der m-Aminobenzoessäure aus, acetylierten, nitrierten, trennten, da hierdurch isomere Verbindungen erhalten wurden, das 2-Nitro- vom 5-Nitroderivat durch Umkristallisieren aus Eisessig und führten den Acetaminosubstituenten durch Erhitzen mit KOH in die Hydroxylgruppe über. Während *B. Hegedüs* die Reduktion der 3-Hydroxy-2-nitro-benzoessäure im salzsauren Medium durch Wasserstoff und Palladiumkohle bewirkte, erhielten wir unter Verwendung von Wasserstoff und *Raney*-Ni in Eisessig die 3-Hydroxy-anthranilsäure in 80—90% Ausbeute. Da die Darstellung des 3-Hydroxy-anthranilsäureesters nur mit Methanol-HCl und auch dann nur durch Einleiten des Gases in die siedende Suspension der Säure in 50—60% Ausbeute erfolgte, versuchten wir die Ausbeute an Aminoester dadurch zu verbessern, daß wir zunächst die 3-Hydroxy-2-nitro-benzoessäure in den Methylester Ia überführten und diesen anschließend mit H<sub>2</sub> und *Raney*-Ni reduzierten. Der Aminoester Ib wurde aus Benzol-Cyclohexan als glänzende Blättchen vom Schmp. 98° isoliert (93° nach *L. Musajo* u. a.<sup>7</sup>).

Aus dem 3-Hydroxy-anthranilsäuremethylester ließen sich folgende Verbindungen darstellen:



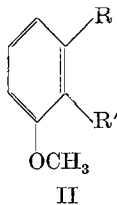
<sup>6</sup> *J. F. Nyc* und *H. K. Mitchell*, J. Amer. Chem. Soc. **70**, 1847 (1948). *A. Spada* und *E. Gravioli*, Boll. sci. facoltà ind. Bologna **8**, 101 (1950); Chem. Abstr. **45**, 7982 (1951). *C. Mentzer*, *D. Molho* und *Y. Berger*, Bull. soc. chim. France **1950**, 782. *B. Hegedüs*, Helv. Chim. Acta **34**, 611 (1951). *C. Sannicé* und *H. Lapin*, Bull. soc. chim. France **1952**, 369. *E. Boyland* und *P. Sims*, J. Chem. Soc. [London] **1954**, 980. *R. N. Iyer*, *N. Anand* und *M. L. Dhar*, J. Scient. indust. Res. **15 B**, 1 (1956).

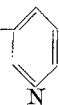
<sup>7</sup> *L. Musajo*, *A. Spada* und *D. Coppini*, J. Biol. Chem. **196**, 185 (1952).

Der Versuch, den 3-Hydroxy-anthranilsäuremethylester (Ib) zu benzoylieren, führte zu einem Gemisch aus ca. 15% Benzamido- (Ih) und ca. 54% Benzoyloxy-ester Ii.

### B. Abkömmlinge der 3-Methoxy-anthranilsäure

Die Darstellung des 3-Methoxy-anthranilsäuremethylesters (IIb) ließ sich durch Methylierung der 3-Hydroxy-2-nitro-benzoesäure mit Dimethylsulfat, Veresterung mit Methanol/HCl und Reduktion mit  $H_2$  in Gegenwart von *Raney*-Ni verwirklichen. Dieser Ester diente als Ausgangsverbindung zu folgenden Substanzen:



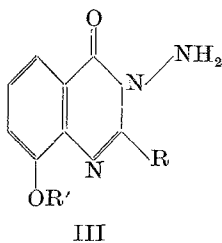
- IIa:  $R = CO_2CH_3$ ,  $R' = NO_2$   
 b:  $R = CO_2CH_3$ ,  $R' = NH_2$   
 c:  $R = CO \cdot NH \cdot NH_2$ ,  $R' = NH_2$   
 d:  $R = CO \cdot NH_2$ ,  $R' = NH_2$   
 e:  $R = CO_2CH_3$ ,  $R' = NH \cdot CHO$   
 f:  $R = CO_2CH_3$ ,  $R' = NH \cdot CO \cdot CH_3$   
 g:  $R = CO_2CH_3$ ,  $R' = NH \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CO_2CH_3$   
 h:  $R = CO_2CH_3$ ,  $R' = NH \cdot CO \cdot C_6H_5$   
 i:  $R = CO_2CH_3$ ,  $R' = NH \cdot CO \cdot C_6H_4 \cdot Cl$  (p)  
 j:  $R = CO_2CH_3$ ,  $R' = NH \cdot CO \cdot CH_2 \cdot C_6H_5$   
 k:  $R = CO_2CH_3$ ,  $R' = NH \cdot CO \cdot CH_2 \cdot C_6H_4 \cdot Cl$  (p)  
 l:  $R = CO_2CH_3$ ,  $R' = NH \cdot CO \cdot CH [C_6H_4 \cdot Cl (p)]_2$   
 m:  $R = CO_2CH_3$ ,  $R' = NH \cdot CO \cdot (CH_2)_3 \cdot C_6H_5$   
 n:  $R = CO_2CH_3$ ,  $R' = NH \cdot CO \cdot CH:CH-$    
 o:  $R = CO_2CH_3$ ,  $R' = NH \cdot CO \cdot CH:CH-$    
 p:  $R = CO_2CH_3$ ,  $R' = NH \cdot CO-$  

### C. Synthesen von 8-Hydroxy- und 8-Methoxy-chinazolonen-(4)

Die acylierten Aminoester Ie—p und IIe—p wurden zur Amino-chinazolonbildung<sup>8</sup> mit 100proz. Hydrazinhydrat in Isopropylalkohol erhitzt. Der 3-Hydroxy-2-acetamino- (Ie) und der 3-Acetoxy-2-acetamino-benzoesäuremethylester (If) ergaben bei der Behandlung dasselbe Amino-chinazolon IIIa. Es findet also durch Hydrazin eine Spaltung der Acetoxy-

<sup>8</sup> F. Dallacker, Mh. Chem. **90**, 846 (1959).

gruppe statt. Bemerkenswerterweise trat bei der Einwirkung von Hydrazinhydrat auf die 3-Hydroxy-aroylamino-benzoesäureester Ih, Ij, Im und Ip keine Chinazonbildung ein, statt dessen konnten das 3-Hydroxy-anthranilsäurehydrazid (Ic) und das entsprechende Aroylhydrazid isoliert werden. Dagegen ließen sich Aalkyl-acylaminoester mit Hydrazin in guter Ausbeute zu Aminochinazolonen umsetzen. Als Ursache für diese Erscheinung glaubten wir zunächst eine sterische Behinderung des Ringschlusses annehmen zu müssen, da aber im Gegensatz hierzu die entsprechend substituierten 3-Methoxy-2-aroylamino-benzoesäureester ohne Hydrazinolyse des Aroylrestes die 2-Aryl-3-amino-chinazolone-(4) ergaben, konnte diese Reaktion nur auf den Einfluß der phenolischen Hydroxylgruppe zurückgeführt werden.  $\alpha,\beta$ -Ungesättigte 2-Acylamino-benzoesäureester, wie z. B. IIn und IIo, lieferten selbst nach mehrstündiger Behandlung mit Hydrazinhydrat nur Polymerisate, aus denen wir keine Aminochinazolone isolieren konnten.



IIIa: R = CH<sub>3</sub>, R' = H

b: R = CH<sub>3</sub> · (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, R' = H

c: R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>—CH<sub>2</sub>, R' = H

d: R = (p) Cl—C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>—CH<sub>2</sub>, R' = H

e: R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>—(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, R' = H

f: R = H, R' = CH<sub>3</sub>

g: R = CH<sub>3</sub>, R' = CH<sub>3</sub>

h: R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R' = CH<sub>3</sub>

i: R = (p) Cl—C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R' = CH<sub>3</sub>

j: R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>—CH<sub>2</sub>, R' = CH<sub>3</sub>

k: R = (p) Cl—C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>—CH<sub>2</sub>, R' = CH<sub>3</sub>

l: R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>—(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, R' = CH<sub>3</sub>

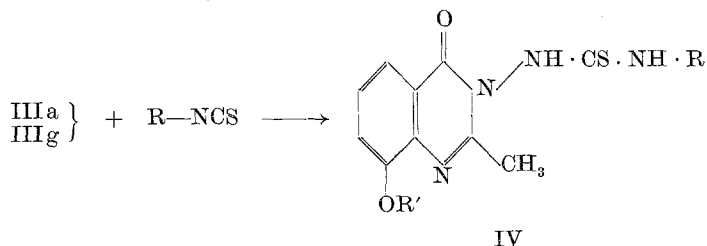
m: R = NH<sub>2</sub> · NH · CO · CH<sub>2</sub> · CH<sub>2</sub>, R' = CH<sub>3</sub>

#### D. Thioharnstoffe

Die N-ständige Aminogruppe der Aminochinazolone zeigte, wie frühere Versuche zeigten<sup>8, 9</sup>, gegenüber Aldehyden und Ketonen sowie gegenüber Acylierungsmitteln ein chemisches Verhalten, das durchaus dem der aliphatischen Amine entsprach. Es schien uns daher von Interesse festzustellen, ob auch Isothiocyanate und Acyl-isothiocyanate<sup>10</sup> unter Bildung von disubstituierten Thioharnstoffen addiert werden. Bei diesen Versuchen stellten wir fest, daß, wie nicht anders zu erwarten war, sich die Acyl-isothiocyanate besonders leicht anlagern.

<sup>9</sup> M. Lipp, F. Dallacker und R. Schaffranek, Chem. Ber. **91**, 2247 (1958); F. Dallacker, F. Gohlke und M. Lipp, Mh. Chem. **91**, 1103 (1960); F. Dallacker, E. Meunier, J. Limpens und M. Lipp, Mh. Chem. **91**, 1077 (1960).

<sup>10</sup> M. Lipp, F. Dallacker und G. Koenen, Chem. Ber. **91**, 1660 (1958).



- IV a: R = CH<sub>3</sub>, R' = H  
 b: R = CH<sub>2</sub>:CH · CH<sub>2</sub>, R' = H  
 c: R = CH<sub>3</sub>, R' = CH<sub>3</sub>  
 d: R = CH<sub>2</sub>:CH · CH<sub>2</sub>, R' = CH<sub>3</sub>  
 e: R = CH<sub>3</sub> · (CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub> · CO, R' = CH<sub>3</sub>  
 f: R = CH<sub>3</sub> · (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> · CH:CH · CO, R' = CH<sub>3</sub>  
 g: R = CH<sub>3</sub> · (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub> · CH:CH · CO, R' = CH<sub>3</sub>  
 h: R = CH<sub>3</sub> · (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> · CH · CH:CH · CO, R' = CH<sub>3</sub>
- $\downarrow$   
 CH<sub>3</sub>
- i: R = CH<sub>3</sub> · CH<sub>2</sub> · CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) · CH:CH · CO, R' = CH<sub>3</sub>

## Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

*3-Hydroxy-2-nitro-benzoesäuremethylester* (Ia): In eine Lösung von 100 g 2-Nitro-3-hydroxy-benzoesäure<sup>6</sup>, die sich in einem 1-l-Dreihalskolben (mit einem Einleitungsrohr, Rückflußkühler und Rührer) befindet, leitet man bis zur Sättigung (ca. 4 Stdn.) HCl ein, erhitzt 2 Stdn. auf dem Wasserbad unter Rückfluß, setzt ca. 5 g A-Kohle zu, erhitzt erneut einige Min., filtriert und engt die Lösung im Vak. ein. Den getrockneten Rückstand nimmt man in heißem Benzol auf, filtriert und setzt der siedenden Lösung durch den Rückflußkühler bis zur beginnenden Trübung Cyclohexan zu. Beim Erkalten tritt Kristallisation des Esters vom Schmp. 114° in 87proz. Ausb. ein.

3-Hydroxy-anthranilsäuremethylester (Ib): a) Ca. 5 Stdn. leitet man in eine intensiv gerührte und zum Sieden erhitzte Suspension von 50 g 3-Hydroxy-anthranilsäure<sup>6</sup> in Methanol HCl ein, engt bis zur beginnenden Kristallisation ein, stellt in den Eiskasten, sammelt die ausgefallenen Kristalle auf der Nutsche, wäscht sie mit Äther und trocknet sie. Das so erhaltene Ester-Hydrochlorid löst man unter Erwärmen in 1 l H<sub>2</sub>O, setzt einen Überschuß an gesättigter KHCO<sub>3</sub>-Lösung zu und filtriert den beim Erkalten auskristallisierenden Ester ab. Aus Benzol-Cyclohexan wird der Ester in 66proz. Ausb. in Form glänzender Blättchen vom Schmp. 97—98° erhalten. — b) Man löst 100 g Nitroester Ia in 500 ccm Eisessig, gibt die Lösung in einen 1-l-Fünfhalskolben (Rührer, Thermometer, Rückflußkühler, Einleitungsrohr und, zur Erzeugung eines geringen Wasserstoffüberdrucks, mit Raschigringen gefüllter Aufsatz) und leitet nach Zugabe von ca. 35 g Raney-Ni 8—10 Stdn einen kräftigen Wasserstoffstrom durch. Hierbei steigt die Innentemp. langsam an; man hält durch äußere Kühlung auf maximal 40°. Nach 8—10 Stdn. filtriert man, destilliert unter vermindertem Druck den Eisessig möglichst weit ab.

gießt den noch flüssigen Rückstand auf ca. 1 kg Eis, filtriert, wäscht mit  $\text{H}_2\text{O}$  und kristallisiert aus heißem Wasser unter Zusatz von A-Kohle, dann 1mal aus Benzol-Cyclohexan um. 87proz. Ausb. (Ib).

$\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_3$ . Ber. C 57,48, H 5,43. Gef. C 57,34, H 5,18.

*Hydrazid Ic*: Eine Lösung von 20 g Aminoester Ib, 50 ccm Isopropylalkohol und 20 ccm 100proz. Hydrazinhydrat wird auf dem Wasserbad 7 bis 8 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Die aus der erkalteten Lösung ausgeschiedenen Kristalle werden abfiltriert, die Mutterlauge eingeengt und das gesamte Rohprodukt 2mal aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 228—229°, Ausb. 88% d. Th.

$\text{C}_7\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$ . Ber. C 50,30, H 5,43. Gef. C 50,32, H 5,30.

*Amid Id*: 6 g Hydrazid Ic werden durch Umrühren in 2 l Methanol suspendiert, die Suspension nach Zugabe von 30 g Raney-Ni 9 Stdn. unter Rückfluß erhitzt; anschließend filtriert man vom Katalysator ab und dampft unter vermindertem Druck ein. Mit ca. 50 ccm Essigester extrahiert man den Rückstand in der Siedehitze und fällt das Amid<sup>11</sup> durch Zugabe von Cyclohexan. Farblose Kristalle, Schmp. 156°, Ausb. 40% d. Th.

$\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$ . Ber. C 55,28, H 5,30. Gef. C 55,31, H 5,21.

*3-Hydroxy-2-acetamino-benzoesäuremethylester (Ie)* und *3-Acetoxy-2-acetamino-benzoesäuremethylester (If)*: Eine siedende Lösung von 10 g Aminoester Ib in 50 ccm Eisessig versetzt man vorsichtig mit 6 ccm Acetanhydrid, erhitzt weitere 5 Min. am Rückflußkühler, engt auf dem Wasserbad im Vak. auf ca. 20 ccm ein. Den noch flüssigen Rückstand gießt man auf Eis, saugt das erstarrende Produkt ab, wäscht es mit Wasser und trocknet über  $\text{P}_2\text{O}_5$  im Vakuumexsiccator. Durch Umkristallisieren aus Cyclohexan erhält man 11,3 g (90% d. Th.) farbloser Kristalle (Ie) vom Schmp. 96—97°.

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_4$ . Ber. C 57,41, H 5,30. Gef. C 57,28, H 5,24.

*If*: Unter Rühren gibt man zu einer Lösung von 4 g Aminoester Ib 20 g Dioxan und 5,0 g N-Methylmorpholin, 4,2 g Acetylchlorid, gelöst in 5 ccm Dioxan, läßt das Gemisch einige Stdn. bei Raumtemp. stehen, filtriert vom abgeschiedenen Hydrochlorid ab, engt das Filtrat im Vak. ein und versetzt den braunen Rückstand mit einigen ccm  $\text{H}_2\text{O}$ . Die erstarrende Substanz wird abgesaugt, mit NaOH und anschließend mit Wasser gewaschen. Aus Cyclohexan farblose Kristalle, Schmp. 151—152°, Ausb. 49% d. Th.

$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_5$ . Ber. C 57,40, H 5,22,  $\text{CH}_3\text{CO}$  34,27.  
Gef. C 57,15, H 4,93,  $\text{CH}_3\text{CO}$  33,95.

*3-Hydroxy-2-benzamino-benzoesäuremethylester (Ih)* und *3-Benzoyloxy-anthranilsäuremethylester (Ii)*: Zu einer Lösung von 15 g Aminoester Ib, 60 ccm Dioxan und 12,2 g N-Methylmorpholin gibt man tropfenweise 13 g Benzoylchlorid, gelöst in 20 ccm Dioxan, filtriert nach mehrstdg. Stehen bei Raumtemp. ab, dampft im Vak. ein und behandelt den pulverisierten Rückstand unter Rühren mit einer Lösung von 4 g KOH und 400 ccm Wasser,

<sup>11</sup> F. D'Angeli, E. E. Koski und L. Henderson, J. Biol. Chem. **214**, 781 (1955); Chem. Abstr. **49**, 11051d (1955).

filtriert ab, wäscht den Filtrerrückstand mit Wasser alkalifrei, trocknet ihn bei 80° und kristallisiert ihn aus Methanol um. Ausb. 15%, farblose Blättchen (Ii) vom Schmp. 129—130°.

$C_{15}H_{13}NO_4$ . Ber. C 66,43, H 4,83. Gef. C 66,03, H 4,90.

Ih: Das gelbe Filtrat von Ii säuert man möglichst schnell mit verd. Essigsäure an, wobei der Kolbeninhalt zu einem Kristallbrei erstarrt, der abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus der 10- bis 20fachen Menge Methanol umkristallisiert werden kann. Leuchtend gelbe Kristalle vom Schmp. 109—110°, Ausb. 54% d. Th.

$C_{15}H_{13}NO_4$ . Ber. C 66,43, H 4,83. Gef. C 66,30, H 4,87.

*2-Nitro-3-methoxy-benzoesäuremethylester* (IIa): Unter starkem Rühren läßt man zu einer Lösung von 85 g 2-Nitro-3-hydroxy-benzoesäure<sup>6</sup> 124 g NaOH und 55 ccm  $H_2O$ , die sich einem 1-l-Dreihalskolben (Rührer, Rückflußkühler und Thermometer) befindet, 390 g Dimethylsulfat tropfen, wobei die Innentemp. 70° nicht überschreiten soll. Dann erhitzt man 2 Stdn. unter Rückfluß, läßt erkalten, saugt den Niederschlag ab, trocknet ihn über  $P_2O_5$  im Vakuumexsiccator, suspendiert das Säure-Ester-Gemisch in 1,5 l Methanol und leitet unter intensivem Rühren bis zur Bildung einer klaren Lösung (ca. 5 Stdn.) HCl ein. Zur Vervollständigung der Veresterung erhitzt man noch 30 Min. unter Rückfluß, engt auf 500 ccm ein, läßt erkalten, filtriert und kristallisiert aus Eisessig um. Ausb. 84% d. Th., Schmp. 140—141°.

*3-Methoxy-anthranilsäuremethylester* (IIb): Man reduziert, wie bei Ib beschrieben, 100 g Nitroester IIa in 1000 ccm Eisessig mit 20 g Raney-Ni und Wasserstoff. Nach 8 Stdn. erhitzt man noch 12 Stdn. unter weiterem Einleiten von  $H_2$  auf 80°, filtriert den Katalysator ab und engt im Vak. möglichst weit ein. Den grünen Rückstand extrahiert man mehrmals mit je 200 ccm Äther, destilliert den Äther ab und destilliert den Ester unter vermindertem Druck. Durch Umkristallisieren aus Diisopropyläther erhält man farblose Kristalle vom Schmp. 47—48°; Sdp.<sub>2</sub> 115—117°, 94proz. Ausb.

$C_9H_{11}NO_3$ . Ber. C 59,66, H 6,13. Gef. C 60,02, H 5,82.

*Hydrazid* IIc: Wie bei Ic beschrieben aus dem Aminoester IIb und Hydrazinhydrat. Aus Isopropylalkohol (unter Zusatz einiger ccm Hydrazinhydrat) farblose Kristalle, Schmp. 148—149°, Ausb. 78%.

$C_8H_{11}N_3O_2$ . Ber. C 53,02, H 6,13. Gef. C 52,97, H 6,21.

*Amid* IId: Wurde analog Id aus dem Hydrazid IIc dargestellt. Aus Benzol farblose Kristalle, Schmp. 141—142°, Ausb. 72%.

$C_8H_{10}N_2O_2$ . Ber. C 57,81, H 6,07. Gef. C 57,65, H 5,94.

*3-Methoxy-2-formamino-benzoesäuremethylester* (IIe): 10 g Aminoester IIb und 75 ccm ca. 95proz. Ameisensäure erhitzt man 5 Min. unter Rückfluß, destilliert im Vak. die Ameisensäure ab, nimmt den Rückstand in 80 ccm Diisopropyläther auf und stellt zur Kristallisation in den Eiskasten. Die Kristalle werden mit Äther gewaschen und getrocknet. Ausb. 45% d. Th., Schmp. 107—108°.

$C_{10}H_{11}NO_4$ . Ber. C 57,45, H 5,30. Gef. C 57,50, H 5,30.

*3-Methoxy-2-acetamino-benzoesäuremethylester* (II f): Aus II b analog der Darstellung von I e. Aus Cyclohexan farblose Kristalle, Schmp. 117—118°, Ausb. 90% d. Th.

$C_{11}H_{13}NO_4$ . Ber. C 59,19, H 5,87. Gef. C 58,88, H 5,59.

*3-Hydroxy-2-acylamino-benzoesäuremethylester* (I g, j, k, l, m, n und o) und *3-Methoxy-2-acylamino-benzoesäuremethylester* (II g, h, i, j, k, l, m und o): 10 g Aminoester Ib bzw. 10,8 g Aminoester II b werden in 50 ccm Dioxan und 12,1 g N-Methylmorpholin gelöst, mit der äquimolaren Menge Säurechlorid versetzt, nach mehrstdg. Stehen bei Raumtemp. vom N-Methylmorpholin-hydrochlorid abfiltriert, das Filtrat bis zur beginnenden Kristallisation im Vak. eingengt und umkristallisiert. Man wäscht das Hydrochlorid mit Wasser aus und erhält als Rückstand eventuell noch Acylaminoester. Die Verbindungen I g, I k, I n, II j und II m wurden nicht isoliert, sondern in Lösung weiterverarbeitet.

| Nr.  | Umkrist.<br>aus * | Schmp.<br>° C | Ausb.<br>% d. Th. | Summenformel           | % C                      | % H          |
|------|-------------------|---------------|-------------------|------------------------|--------------------------|--------------|
| I j  | M                 | 123—124       | 82                | $C_{15}H_{13}ClNO_4$   | Ber. 58,93<br>Gef. 58,67 | 3,96<br>3,81 |
| l    | IP                | 109—110       | 56                | $C_{16}H_{14}ClNO_4$   | Ber. 60,10<br>Gef. 60,02 | 4,41<br>4,42 |
| m    | IP                | 128—130       | 58                | $C_{22}H_{17}Cl_2NO_4$ | Ber. 61,41<br>Gef. 61,52 | 3,98<br>4,08 |
| o    | E/W               | 130—132       | 55                | $C_{14}H_{12}N_2O_4$   | Ber. 61,75<br>Gef. 61,69 | 4,44<br>4,35 |
| II g | T                 | 97—99         | 71                | $C_{14}H_{17}NO_6$     | Ber. 56,94<br>Gef. 56,80 | 5,80<br>5,69 |
| h    | IP                | 105—106       | 63                | $C_{16}H_{15}NO_4$     | Ber. 67,36<br>Gef. 66,94 | 5,30<br>5,39 |
| i    | IP                | 119—120       | 96                | $C_{16}H_{14}ClNO_4$   | Ber. 60,10<br>Gef. 60,09 | 4,41<br>4,59 |
| k    | C                 | 134—135       | 33                | $C_{17}H_{16}ClNO_4$   | Ber. 61,18<br>Gef. 60,88 | 4,83<br>4,85 |
| l    | M                 | 172—173       | 50                | $C_{23}H_{19}Cl_2NO_4$ | Ber. 62,18<br>Gef. 61,81 | 4,31<br>4,27 |
| n    | B/C               | 112—113       | 67                | $C_{16}H_{15}NO_5$     | Ber. 63,78<br>Gef. 63,34 | 5,02<br>4,90 |
| o    | B                 | 145—146       | 97                | $C_{16}H_{15}NO_4S$    | Ber. 60,56<br>Gef. 60,10 | 4,76<br>4,57 |

\* Lösungsmittel: B = Benzol, C = Cyclohexan, D = Dioxan, DMF = Dimethylformamid  
E = Eisessig, IP = Isopropylalkohol, M = Methanol, T = Toluol, W = Wasser

*3-Acetoxy-2-[(p)chlor-benzamino]-benzoesäuremethylester* (I p): Zu 5 g Ester I j, gelöst in 23 ccm Dioxan und 6 g N-Methylmorpholin, läßt man unter Rühren 1,3 g Acetylchlorid in 2 ccm Dioxan tropfen, filtriert nach mehrstdg. Stehen vom Hydrochlorid ab und kristallisiert das aus dem Filtrat erhaltene Produkt 1mal aus Methanol und 1mal aus viel Cyclohexan um. Ausb. 83% d. Th., Schmp. 157—158.

$C_{17}H_{14}ClNO_5$ . Ber. C 58,71, H 4,06. Gef. C 58,64, H 3,96.



*3-Methoxy-2-nicotinoylamino-benzoesäuremethylester* (IIp): Zu einer methanol. Lösung (50 ccm) von 2 g Ester Ie gibt man einen 10fachen Überschuß an  $\text{CH}_2\text{N}_2$  (gelöst in Äther). Nach mehrstdg. Stehen destilliert man das Lösungsmittel ab, nimmt den erstarrenden Rückstand in 30 ccm Isopropylalkohol auf und verarbeitet ihn weiter zum Aminochinazolon.

*2-substituierte 3-Amino-8-hydroxy- und 3-Amino-8-methoxy-chinazolone-(4)* (IIIa—e bzw. IIIf—m): 0,01 Mol Acylaminoester, 0,1 Mol ca. 100proz. Hydrazinhydrat und 100 ccm Isopropylalkohol werden mit einigen ccm Pyridin mehrere Std. unter Rückfluß erhitzt. Die erkaltete Lösung wird bis zur beginnenden Kristallisation unter vermindertem Druck eingengt. Vielfach tritt schon in der Siedehitze Kristallisation ein, so z. B. verfestigt sich der Kolbeninhalt bei der Behandlung des 3-Hydroxy-acetaminoesters Ie mit Hydrazin bereits nach wenigen Min. Das Aminochinazolon wird abgesaugt, mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen, getrocknet und umkristallisiert. Durch weiteres Einengen der Filtrate fallen noch geringe Mengen Aminochinazolon an. Sie sind farblos und kristallisieren gut.

| Nr.  | Umkrist.<br>aus | Schmp.<br>°C | Ausb.<br>% d. Th. | Summenformel                                       | % C                      | % H          |
|------|-----------------|--------------|-------------------|----------------------------------------------------|--------------------------|--------------|
| IIIa | D/W             | 257          | 89                | $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$         | Ber. 56,54<br>Gef. 56,46 | 4,75<br>4,82 |
| b    | IP/W            | 124—125      | 43                | $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$   | Ber. 63,14<br>Gef. 63,12 | 6,93<br>6,85 |
| c    | M               | 164—165      | 40                | $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$   | Ber. 67,36<br>Gef. 67,03 | 4,90<br>4,82 |
| d    | IP              | 184—185      | 58                | $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_2$ | Ber. 59,67<br>Gef. 59,96 | 4,01<br>4,14 |
| e    | IP              | 178—179      | 78                | $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$   | Ber. 69,09<br>Gef. 68,96 | 5,80<br>5,75 |
| f    | B               | 150—151      | 23                | $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$         | Ber. 56,53<br>Gef. 56,16 | 4,74<br>4,78 |
| g    | IP              | 192—193      | 90                | $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$   | Ber. 58,53<br>Gef. 58,34 | 5,40<br>5,15 |
| h    | IP              | 221—222      | 36                | $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$   | Ber. 67,39<br>Gef. 67,43 | 4,91<br>4,96 |
| i    | B               | 225—226      | 37                | $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_2$   | Ber. 59,71<br>Gef. 59,96 | 4,01<br>4,07 |
| j    | IP              | 152—153      | 38                | $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$   | Ber. 68,30<br>Gef. 68,02 | 5,37<br>5,45 |
| k    | IP              | 179—180      | 53                | $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_2$ | Ber. 60,85<br>Gef. 60,35 | 4,47<br>4,37 |
| l    | IP              | 160—161      | 61                | $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$   | Ber. 69,87<br>Gef. 69,44 | 6,19<br>6,15 |
| m    | DMF             | 241—242      | 64                | $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_3$   | Ber. 51,98<br>Gef. 51,76 | 5,45<br>5,44 |

*1-[2-Methyl-8-hydroxy-chinazolon-(4)-yl-(3)]-2-methyl-thioharnstoff* (IVa): Ein Gemisch von 2,5 g Aminochinazolon IIIa, 60 ccm Eisessig und 1,3 g Methylisothiocyanat erhitzt man 8 Std. unter Rückfluß, destilliert das Lösungsmittel im Vak. ab und reibt den Rückstand mit 10 ccm Methanol an. Das

erhaltene Produkt schmilzt nach Umkristallisieren aus Eisessig bei 225—226°. Ausb. 23%.

$C_{11}H_{12}N_4O_2S$ . Ber. C 49,99, H 4,58. Gef. C 49,68, H 4,65.

1-[2-Methyl-8-hydroxy-chinazolon-(4)-yl-(3)]-2-allyl-thioharnstoff (IVb): Analog IVa aus 2,5 g Aminochinazolon IIIa und 1,8 g Allyl-isothiocyanat. Farblose Kristalle, Schmp. 184—186°, Ausb. 13%.

$C_{13}H_{14}N_4O_2S$ . Ber. C 53,78, H 4,86. Gef. C 53,68, H 4,90.

1-[2-Methyl-8-methoxy-chinazolon-(4)-yl-(3)]-2-methyl-thioharnstoff (IVc): 2 g Aminochinazolon IIIg und 2 ccm frisch dest. Methyl-isothiocyanat erhitzt man 45 Min. im Ölbad auf 140° (Badtemp.), destilliert im Vak. das überschüssige Isothiocyanat ab, pulverisiert den Rückstand, erhitzt ihn in 20 ccm Benzol zum Sieden, saugt heiß ab, trocknet den Filtrerrückstand und löst ihn in möglichst wenig DMF. Nach Zugabe von  $H_2O$  fällt IVc aus. Schmp. 224—225°, Ausb. 54% d. Th.

$C_{12}H_{14}N_4O_2S$ . Ber. C 51,78, H 5,06. Gef. C 51,88, H 5,06.

1-[2-Methyl-8-methoxy-chinazolon-(4)-yl-(3)]-2-allyl-thioharnstoff (IVd): Man erhitzt eine Lösung von 1,6 g Aminochinazolon IIIg, 1 g Allylisothiocyanat und 10 ccm Eisessig 2 Stdn. unter Rückfluß, destilliert im Vak. das Lösungsmittel ab, kristallisiert den braunen glasartig erstarrten Rückstand 2mal aus Methanol/Wasser und 2mal aus Toluol um. Farblose Kristalle, Schmp. 187—189°, Ausb. 50% d. Th.

$C_{14}H_{16}N_4O_2S$ . Ber. C 55,25, H 5,30. Gef. C 55,58, H 5,47.

1-[2-Methyl-8-methoxy-chinazolon-(4)-yl-(3)]-2-acyl-thioharnstoffe (IVe bis IVi): 2 g Aminochinazolon IIIg löst man in 50 ccm Isopropylalkohol und erhitzt nach Zusatz der äquimolaren Menge Acyl-isothiocyanat<sup>10</sup> 2—3 Stdn. am Rückflußkühler. Nach dem Erkalten saugt man den kristallisierten Thioharnstoff ab, wäscht mit wenig Isopropylalkohol und kristallisiert um. Das Filtrat enthält noch restliche Mengen des Additionsproduktes. Die Verbindungen IVe—IVi sind farblose kristalline Substanzen.

| Nr. | Umkrist.<br>aus | Schmp.<br>°C | Ausb.<br>% d. Th. | Summenformel          | % C                      | % H          |
|-----|-----------------|--------------|-------------------|-----------------------|--------------------------|--------------|
| IVe | IP              | 162—164      | 59                | $C_{20}H_{28}N_4O_3S$ | Ber. 59,38<br>Gef. 59,48 | 6,98<br>6,51 |
| f   | IP              | 205—206      | 60                | $C_{17}H_{20}N_4O_3S$ | Ber. 56,65<br>Gef. 56,26 | 5,59<br>5,40 |
| g   | IP              | 204—205      | 61                | $C_{20}H_{26}N_4O_3S$ | Ber. 59,68<br>Gef. 59,46 | 6,51<br>6,42 |
| h   | M/IP            | 202—204      | 63                | $C_{19}H_{24}N_4O_3S$ | Ber. 58,74<br>Gef. 58,31 | 6,23<br>6,23 |
| i   | T               | 198—200      | 53                | $C_{19}H_{24}N_4O_3S$ | Ber. 58,74<br>Gef. 59,12 | 6,23<br>5,99 |