

4*H*-3,1-Benzoxazinone-(4), 3. Mitt.:¹

Über die Königsche „N,N'-Diphenyl-guanidin-o,o'-dicarbonsäure“. Eine Richtigstellung

Von

Gábor Doleschall und Károly Lempert

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Budapest

(Eingegangen am 10. Oktober 1963)

Bei der Einwirkung von Bromcyan auf überschüssige Anthranilsäure wird nicht N,N'-Diphenyl-guanidin-o,o'-dicarbonsäure (II), sondern N-(2-Ureido-benzoyl)-anthranilsäure (V) gebildet. Diese läßt sich sowohl zu 1,2,3,4-Tetrahydro-chinazolidion-(2,4) (III), als auch zu ihrem 3-(2'-Carboxy-phenyl)-Derivat (VI) cyclisieren.

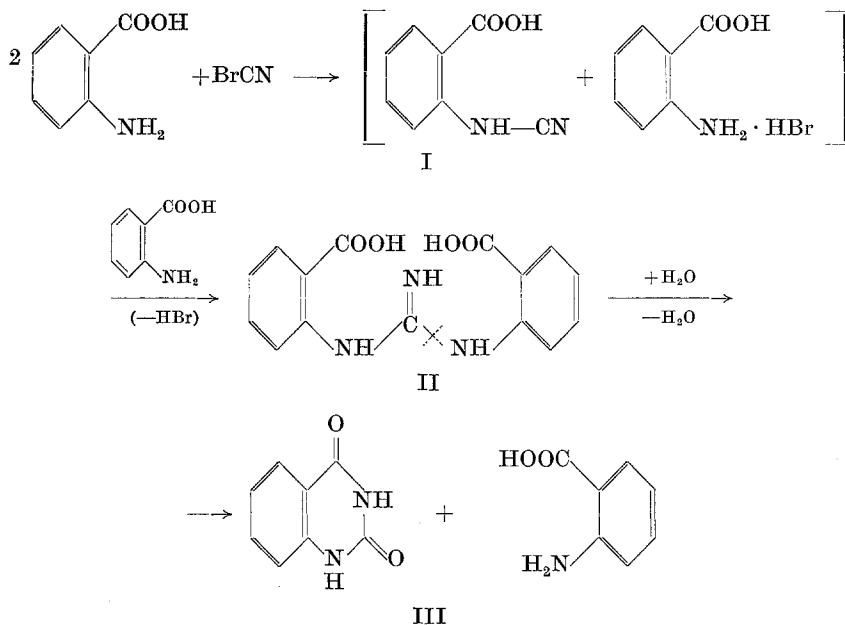
Bei der Einwirkung von Bromcyan auf Anthranilsäure in warmer wäßriger Lösung konnte *W. König*² eine farblose kristalline Substanz isolieren, für welche er auf Grund der (nicht besonders gut stimmenden) Analysendaten sowie der leichten Überführbarkeit der Substanz in 1,2,3,4-Tetrahydro-chinazolidion-(2,4) („Benzoylharnstoff“, III) die Konstitution der N,N'-Diphenyl-guanidin-o,o'-dicarbonsäure (II) vorschlug. Die Bildung von II ließ sich durch Annahme der Umsetzung der primär gebildeten N-Cyan-anthranilsäure (I) mit überschüssiger Anthranilsäure leicht erklären, und mit diesem Schema stand auch die Stöchiometrie der Reaktion im Einklang.

Da weiterhin in II der Chinazolinring sozusagen vorgebildet ist, erscheint die leichte Bildung von III unter Abspaltung von Anthranilsäure aus II bei der Einwirkung von Mineralsäure, Alkalilauge, wäßr. Ammoniak oder Brom in Eisessig³ als nicht verwunderlich.

¹ 2. Mitt.: *G. Doleschall* und *K. Lempert*, *Mh. Chem.* **95**, 1068 (1964).

² *J. prakt. Chem.* [2] **69**, 1 (1904). Vgl. auch *V. Migrdichian*, *Chem. of Org. Cyanogen Compounds*, Reinhold (New York, 1947), S. 106.

³ In diesem Falle erfolgt nebenbei Bromierung der abgespaltenen Anthranilsäure zum 4,5-Dibrom-derivat.

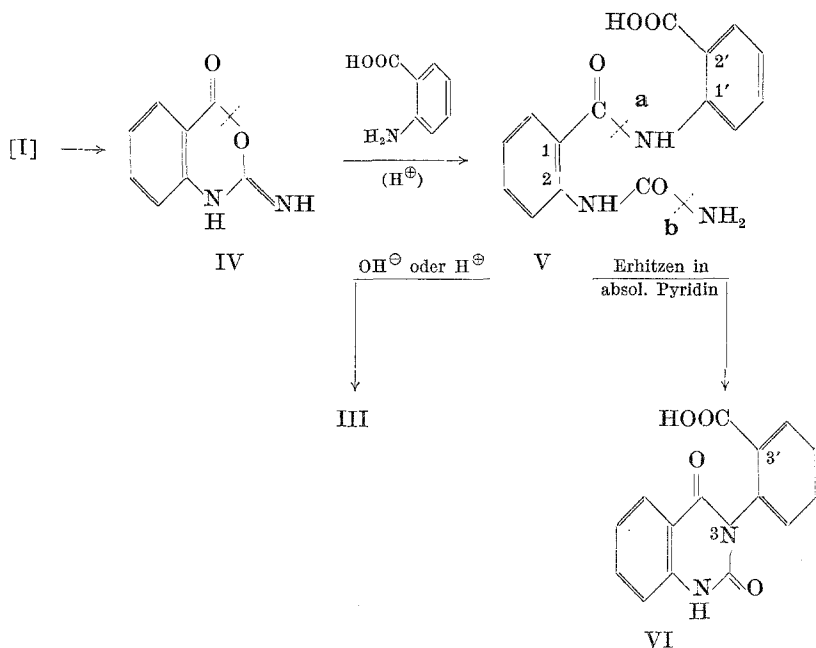


Bei der Nacharbeitung der Reaktion von Anthranilsäure mit Bromcyan unter gegenüber den *Königschen* etwas abgeänderten Bedingungen konnten wir vor einiger Zeit eine neue Substanz isolieren, deren Eigenschaften von denen des *Königschen* II durchaus verschieden waren, und deren Analysenwerte das Produkt als I oder ein Isomeres davon erscheinen ließen⁴. Auf Grund von IR-Spektren⁴ und chemischen Umsetzungen¹ konnte für die neue Substanz die Konstitution IV sichergestellt werden.

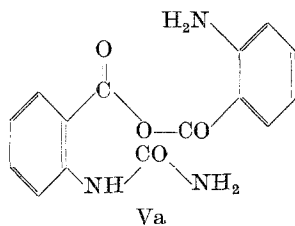
Da die Bildung von IV beim Vermischen der Reaktionspartner fast augenblicklich erfolgt, andererseits aber IV mit Aminen leicht unter Bildung von o-Ureido-benzamiden (z. B. V) reagiert¹, wurde das ganze *Königsche* Schema für die Einwirkung von Bromcyan auf überschüssige Anthranilsäure, und gleichzeitig auch die für das Endprodukt angenommene Struktur (II), fraglich. Wenn nämlich die Umlagerung von I zu IV schneller als die Umsetzung von I mit der überschüssigen Anthranilsäure erfolgt, wird sich letztere erst mit IV umsetzen, was — in Analogie zur Umsetzung von IV mit einfachen Aminen — zur Bildung von N-(2-Ureido-benzoyl)-anthranilsäure (V), einem Isomeren von II führen muß.

Daß sich unter den von *König* angewandten Reaktionsbedingungen tatsächlich diese Reaktionsfolge abspielt, folgt daraus, daß die Einwirkung von IV auf Anthranilsäure zur gleichen Verbindung führt.

⁴ K. Lempert und G. Doleschall, Mh. Chem. 95, 950 (1964).

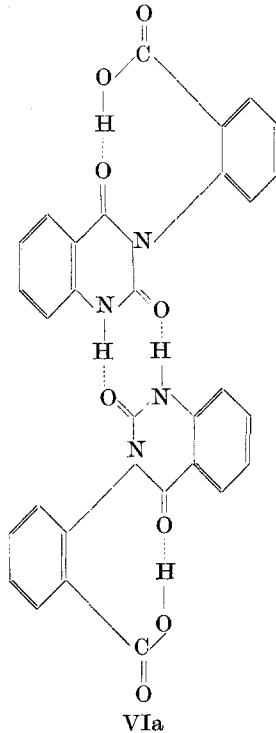


Da IV als Vertreter der Gruppe der bisher unbekanntenen O-Acyl-isoharnstoffe prinzipiell auch mit Carbonsäure-anionen, u. zw. unter Bildung von gemischten Anhydriden, reagieren könnte, mußte für sein Umsetzungsprodukt mit Anthranilsäure die von vornherein weniger wahrscheinliche alternative Struktur Va ausgeschlossen werden, was auf IR-spektroskopischen Wege erfolgte.



Da, wie schon früher gezeigt wurde, sich o-Ureido-benzamide leicht zu III cyclisieren lassen¹, steht diese bereits von König ausgeführte Umwandlung des Einwirkungsproduktes von Bromcyan auf überschüssige Anthranilsäure auch mit seiner Formulierung als V in Einklang (Cyclisation unter Spaltung der C—N-Bindung bei a). Unter Abänderung der Cyclisationsbedingungen konnten wir jedoch außerdem eine unter Spaltung der C—N-Bindung bei b stattfindende Cyclisation zum 3-(2'-Carboxyphenyl)-Derivat von III (VI) verwirklichen (vgl. ¹).

Das IR-Spektrum von VI deutet einerseits auf Dimerisierung über das N—H₁—C₂—O-System zweier Moleküle, andererseits auf Wasserstoffbindungen in beiden Molekülhälften des Dimeren zwischen der Carbonylgruppe in Stellung 4 und der Carboxylgruppe in Stellung 2', also auf die Struktur VIa (in kristallinem Zustande).



Die IR-Spektren wurden von Herrn Dr. *Pál Sohár* aufgenommen, die Mikroanalysen in unserer Mikroanalytischen Abteilung unter Leitung von Dipl.-Chem. Frl. *Ilona Batta* ausgeführt, wofür wir ihnen beiden unseren Dank aussprechen möchten.

Experimenteller Teil⁵

N-(2-Ureido-benzoyl)-anthranilsäure (V)⁶

a) 8,6 cm³ (168 mMol) Brom wurden mit Wasser bedeckt und unter intensivem Rühren bei 0° tropfenweise mit einer Lösung von 9,0 g (190 mMol) NaCN in 100 cm³ H₂O bis zur völligen Entfärbung versetzt, und zur so bereiteten Bromcyan-Lösung anschließend die heiße Lösung von 60 g (440 mMol) Anthranilsäure in 1500 cm³ H₂O sofort hinzugegossen. In wenigen

⁵ Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

⁶ In der Hauptsache nach *König*².

Augenblicken begann die Abscheidung eines farblosen Kristallbreis, welcher noch 1 Stde. gerührt, abgekühlt, abgesaugt, mit Wasser gründlich gewaschen, anschließend mit 600 cm³ Methanol ausgekocht, abermals abgesaugt, getrocknet (Ausb. 42,5 g V = 85%) und aus wäfr. Dimethylformamid kristallisiert wurde. Schmp. 208—210° (Zers.)⁷.

C₁₅H₁₃N₃O₄ (299,3)⁸. Ber. C 60,19, H 4,38, N 14,04.
Gef. C 59,90, H 4,48, N 13,95.
59,93, 4,40, 13,79.

b) Eine Suspension von 1,0 g (6,2 mMol) 1,2-Dihydro-2-imino-4H-3,1-benzoxazin-4-on⁴ (IV) und 1,86 g (13,6 mMol) Anthranilsäure in 150 cm³ H₂O wurde 2 Stdn. gekocht, heiß abgesaugt, mit Wasser gewaschen, i. Vak. über P₂O₅ getrocknet, mit 30 cm³ Methanol ausgekocht, heiß abgesaugt, an der Luft getrocknet (Ausb. 1,07 g V = 58%) und wie unter a) umkristallisiert⁷. Schmp. und Misch-Schmp. mit dem unter a) gewonnenen Produkt 208—210° (Zers.).

1,2,3,4-Tetrahydro-chinazolindion-(2,4) (III)

a) 2,0 g (6,7 mMol) V wurden in einer Lösung von 2,24 g (40 mMol) KOH in 20 cm³ H₂O in der Kälte gelöst, 2 Stdn. stehengelassen, aufgekocht, heiß filtriert, das Filtrat nach dem Abkühlen mit CO₂ gesättigt, der abgeschiedene farblose Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gründlich gewaschen und getrocknet. Ausb. 1,04 g (95%) III, Schmp. 350—351° (Zers., Rohprodukt, Misch-Schmp. mit authent. Material 350—351°).

Das Filtrat des rohen III wurde mit verd. HCl bis zur Beendigung der Kristallabscheidung neutralisiert, die abgeschiedene Anthranilsäure abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausb. 0,74 g (80,5%), Schmp. und Misch-Schmp. mit authent. Material 144—145°.

b) 2,0 g (6,7 mMol) V wurden mit 20 cm³ 10proz. HCl 1 Stde. unter Rückfluß gekocht, nach dem Abkühlen abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausb. 0,98 g III (91%), Schmp. und Misch-Schmp. mit authent. Material 351—352° (Zers., Rohprodukt). Das salzsaure Filtrat wurde mit wäfr. K₂CO₃ behandelt und aus der alkalischen Lösung die Anthranilsäure (0,68 g = 74%) wie unter a) gewonnen.

3-(2'-Carboxy-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolindion-(2,4) (VI)

35 g (117 mMol) V wurden mit 300 cm³ absol. (!) Pyridin 10 Stdn. unter Rückfluß gekocht, die Lösung i. Vak. zur Trockene verdampft, der braune, ölarartige Rückstand in verd. NaOH in der Kälte gelöst, mit CO₂ gesättigt, die Lösung von der wenigen ungelösten bzw. abgeschiedenen Verunreinigung abfiltriert und mit 10proz. HCl stark angesäuert (pH etwa 1—2), der pulverförmige Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet (Ausb. 28,5 g = 87%, fast rein) und aus 33 vol.-proz. (!) wäfr. Alkohol umkristallisiert. Schmp. 298—300°C.

C₁₅H₁₀N₂O₄ (282,3). Ber. C 63,83, H 3,57, N 9,93.
Gef. C 63,73, H 3,88, N 10,23,
64,00, 3,67, 10,24.

⁷ Die Kristallisation aus Eisessig, wie sie in der Literatur² vorgeschlagen wurde, führt zu einem weniger reinen Produkt vom Schmp. 201° (Zers.); Lit.²: 201°C.

⁸ Das Produkt ist im Gegensatz zur Angabe der Literatur² wasserfrei.