

**Über die 2-(1,2,3,4-Tetrahydro-4,4,6-trimethyl-2-thioxopyrimidin-1)-benzoesäure und das 2,3,4,4a-Tetrahydro-3,3,4a-trimethyl-1-thioxo-1*H*, 6*H*-pyrimido[1,6-*a*][3,1]-benzoxazin-6-on**

Über Heterocyclen, 55. Mitt.

Von

**Gustav Ziegenner, Klaus Schweiger, Monika Baier und Alfred Fuchsgruber**

Institut für Pharmazeutische Chemie, Universität Graz, Österreich

(Eingegangen am 25. Januar 1977)

*2-(1,2,3,4-Tetrahydro-4,4,6-trimethyl-2-thioxopyrimidine-1)-benzoic acid and 2,3,4,4a-tetrahydro-3,3,4a-trimethyl-1-thioxo-1*H*,6*H*-pyrimido[1,6-*a*][3,1]-benzoxazine-6-one*

Dimethyloxobutylisothiocyanate **1** reacts with anthranilic acid to a mixture of much pyrimidobenzoxazine **5 a** and less tetrahydrothioxopyrimidinebenzoic acid **3 a** (and tautom. **4 a** resp.). By treatment with methanolic KOH solution **5 a** is converted into **3 a**, **4 a**. At refluxing temperature **3 a**, **4 a**, and **5 a** resp., are rearranged in *DMF* into thioxopyridineanthranilic acid **7 a**, thioxopyridineanthranilic dimethylamide **7 d** and dimethylaminodihydro-2(1*H*)-pyridinethione **8**. Also pyridineanthranilates **7 b**, **c** and pyridineanthranilic nitrile **12** are formed from pyrimidinebenzoic esters **3 b**, **4 b**, **3 c**, **4 c** and pyrimidinebenzoic nitrile **10**, **11** resp., by boiling in *DMF*. The reaction of **1** with methyl anthranilate leads to **7 b** and "triazapentaphene" **9**. *o*-Aminobenzoic nitrile HCl reacts with **1** to pyrimidinequinazoline **5 b**.

Bei Reaktion des 3-Oxobutylisothiocyanates **1** mit Anthranilsäure in wäßrig saurem<sup>1</sup> bzw. wäßrigem Medium<sup>2</sup> in der Wärme, beim Verschmelzen der Komponenten bei 110°<sup>2, 3</sup> bzw. beim Stehen der Komponenten in ätherischer Lösung<sup>2</sup> entsteht als Hauptprodukt nicht die 2-(Tetrahydro-2-thioxopyrimidin-1)-benzoesäure **3 a**<sup>1</sup> bzw. das Pyrimidobenzothiazinon **6 a**<sup>2, 3</sup>, sondern das Tetrahydro-1-thioxopyrimidobenzoxazinon **5 a**<sup>4</sup>. **5 a** ist, wie nun weitere Untersuchungen ergaben, stets von einer geringen Menge Tetrahydrothioxopyrimidinbenzoesäure **3 a** bzw. Methylenverbindung **4 a** begleitet. Neben **3 a**, **4 a** findet sich nach dünnschichtchromatographischen Untersuchungen noch eine

weitere Säure in allerdings sehr geringen Mengen, bei welcher es sich um die 2-(Hexahydro-6-hydroxy-2-thioxopyrimidin-1)-benzoesäure **2** handeln dürfte.

Das nach dem obenangeführten Verfahren<sup>1-3</sup> bzw. aus **1** und Anthranilsäure in Xylol<sup>4</sup> anfallende Pyrimidobenzoxazin **5 a** enthält nach der Reinigung aus Äthanol stets ungefähr 8% Thioxopyrimidinbenzoesäure **3 a**, **4 a**. Chromatographisch reines Pyrimidobenzoxazin **5 a** kann durch Umkristallisieren des Gemisches von **5 a** mit **3 a**, **4 a** aus Äthanol mit wenig konz. Salzsäure erhalten werden. Es geht beim Stehen bei 20° im Verlauf von 7 Tagen in ein Gemisch von 92% **5 a** und 8% **3 a**, **4 a** über.

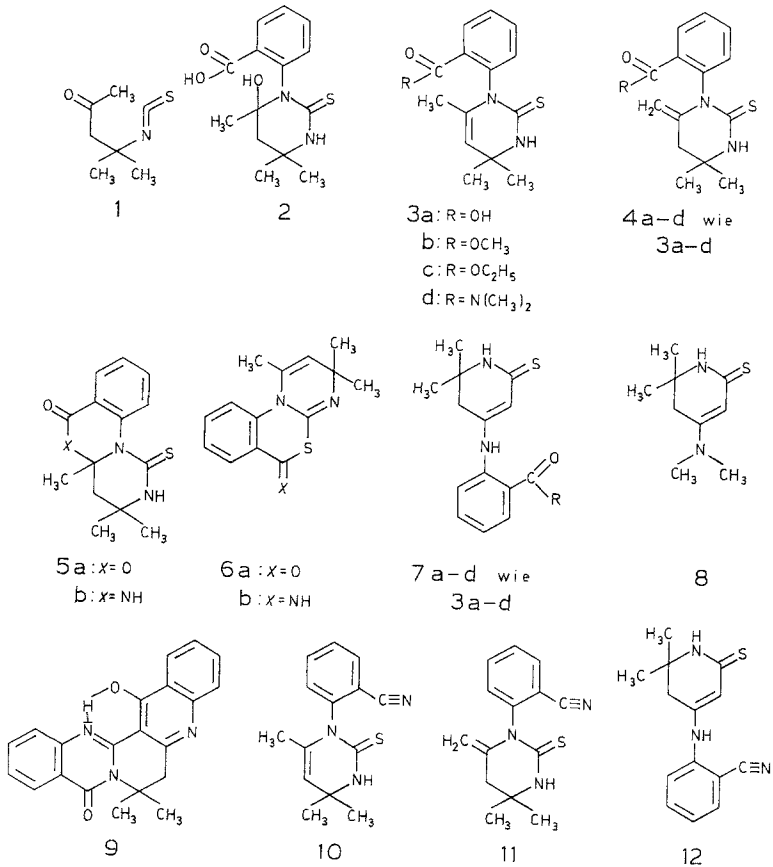
Reine Pyrimidinbenzoesäure **3 a**, **4 a** wurde von uns durch Stehen von **5 a** bzw. den Pyrimidinbenzoesäureestern **3 b**, **4 b**, **3 c**, **4 c** in methanolischer Kalilauge bei 20° und Neutralisation mit 1*N*-Essigsäure dargestellt; die Reinigung erfolgte durch Umfällen aus einproz. wäßriger KOH mit einproz. Essigsäure. **3 a**, **4 a** gehen beim Stehen im Vakuum bei 20° nach 7 Tagen zu 8%, nach 14 Tagen zu 24% in das Pyrimidobenzoxazinon **5 a** über. Nach Lösen von **3 a**, **4 a** in absolutem Dioxan sind nur mehr 30% **3 a**, **4 a** vorhanden; auch beim Umkristallisieren aus Äthanol erfolgt teilweise Übergang in das Pyrimidobenzoxazin **5 a**. Durch Zugabe von wenig Säure wird diese Umwandlung beschleunigt.

Über den Bildungsmechanismus von **3 a**, **4 a** bzw. **5 a** kann folgendes gesagt werden: Die Umsetzung des Oxobutylisothiocyanates **1** mit Anthranilsäure wird sicherlich über den entsprechenden Oxobutylthioharnstoff verlaufen, welcher sich dann zur Hexahydro-6-hydroxypyrimidinbenzoesäure **2** cyclisiert. Für die Weiterreaktion von **2** kommen zwei Möglichkeiten in Betracht; einerseits könnte **2**, wie andere 6-Hydroxythioxopyrimidine, unter Wasserabspaltung in **3 a**, **4 a** übergehen, wobei dann Lactonbildung unter Anlagerung der Carboxylgruppe an die Doppelbindung des Pyrimidinringes (**3 a**) bzw. die Methylengruppe (**4 a**) zu **5 a** erfolgen würde. Andererseits wäre denkbar, daß **2** unter Lactonringbildung unmittelbar in **5 a** übergeht und **3 a**, **4 a** aus **5 a** im Rahmen der beschriebenen Gleichgewichtseinstellung gebildet werden.

#### *Einwirkung von Dimethylformamid auf die Thioxopyrimidinbenzoesäure **3 a**, **4 a** bzw. das Tetrahydrothioxopyrimidobenzoxazinon **5 a***

Charakteristisch für den Verlauf der Einwirkung von siedendem Dimethylformamid (*DMF*) auf die Pyrimidinbenzoesäure **3 a**, **4 a**, das Pyrimidobenzoxazinon **5 a** bzw. die Thioxopyridylanthranilsäure **7 a** sind die Methylpyrimidin—Pyridin-Umlagerung<sup>5</sup> bzw. Aminolysen durch *DMF* sowie die Konzentrationsabhängigkeit dieser Reaktionen und der Reaktionsgeschwindigkeiten. Während aus **3 a**, **4 a** und *DMF* (Mengenverhältnis 1 : 10, 1 : 33, 1 : 100, Reaktionsdauer 3,5 bzw. 4,5 bzw. 9 Stdn.) annähernd gleiche Ausbeuten an Pyridylanthranilsäure **7 a**

erhalten werden konnten, tritt mit steigender Konzentration an Pyrimidinbenzoesäure **3 a**, **4 a** die Bildung des Dimethylaminodihydropyridinthions **8** in den Vordergrund; im entgegengesetzten Fall entsteht mehr Thioxotetrahydropyridylanthranilsäuredimethylamid **7 d**.



Die seinerzeit mitgeteilten Ergebnisse<sup>4</sup> über die Einwirkung von *DMF* auf das Pyrimidinbenzoxazinon **5 a** müssen korrigiert werden. Setzt man **5 a** in siedendem *DMF* im Mengenverhältnis 1 : 10, 1 : 33 bzw. 1 : 100 um, so ist die Reaktion nach 3,5 bzw. 4,5 bzw. 9 Stdn. beendet. In den Reaktionsprodukten finden sich jeweils größere Anteile an Pyridylanthranilsäure **7 a**, zusätzlich im erstgenannten Ansatz (1 : 10) noch viel **8** neben Spuren **7 d**, im zweiten bzw. dritten wenig **8** und mehr **7 d** bzw. nur viel **7 d**.

Untersuchungen über die Einwirkung von *DMF* auf die Thioxotetrahydropyridylanthranilsäure **7 a** ergaben, daß diese bei Einsatz der

Komponenten im Mengenverhältnis 1 : 10 bzw. 1 : 33 in 3½ Stunden zu 38% bzw. in geringem Ausmaß, nach 9 Stdn. zu 50% (1 : 33) bzw. 16% (1 : 100) in das 4-Dimethylaminodihydro-2(1*H*)-pyridinthion **8** übergeht. Die Bildung des Pyridylanthranilsäuredimethylamides **7 d** war in keinem Fall zu beobachten.

Allgemein kann über den Verlauf der Einwirkung von *DMF* auf **3 a**, **4 a** bzw. **5 a** bzw. **7 a** gesagt werden, daß die Umwandlung von **5 a** in **3 a**, **4 a** sowie die Umlagerung zu den Pyridinverbindungen **7 a**, **8** bzw. die Umwandlung von **7 a** in **8** bei höherer Konzentration begünstigt sind, während die Bildung von **7 d** aus **3 a**, **4 a** bzw. von **7 d** aus **5 a** mit steigender Verdünnung betont wird.

Die Einwirkung von *DMF* auf **5 a** verläuft bei höherer Konzentration unter Ringöffnung von **5 a** zu **3 a**, **4 a**, Umlagerung von **3 a**, **4 a** zur Pyridylanthranilsäure **7 a** und teilweiser Umwandlung von **7 a** in **8**. Mit steigender Verdünnung tritt als Konkurrenzreaktion eine Aminolyse von **5 a** durch *DMF* zum Pyrimidinbenzoesäuredimethylamid **3 d**, **4 d** ein, welches dann in **7 d** umgelagert wird. Die Pyrimidinbenzoesäure **3 a**, **4 a** geht bei hoher Konzentration überwiegend in die Pyridylanthranilsäure **7 a** und in der Folge z. T. in **8** über. Mit fallender Konzentration an **3 a**, **4 a** tritt Ringschluß zu **5 a** als Konkurrenzreaktion ein, wobei **5 a** dann teilweise durch *DMF* in **3 d**, **4 d** und dieses weiter in **7 d** übergeführt wird.

Auch die Thioxopyrimidinbenzoesäureester **3 b**, **4 b**, **3 c**, **4 c** gehen in siedendem *DMF* die Methylpyrimidin—Pyridinumlagerung ein; die entsprechenden Tetrahydro-2-thioxopyridylanthranilsäureester **7 b**, **c** entstehen hier in guten Ausbeuten. Die Darstellung von **3 b**, **4 b**, **3 c**, **4 c** erfolgt am besten aus dem Oxobutylisothiocyanat **1** und den jeweiligen Anthranilsäureestern in ätherischer Lösung. In siedendem Xylol tritt sehr rasch Umlagerung von **3 b**, **4 b**, **3 c**, **4 c** zu **7 b**, **c** ein, so daß hier **3 b**, **4 b**, **3 c**, **4 c** nicht rein erhalten werden können. Die früher gemachte Angabe<sup>4</sup>, wonach **3 c**, **4 c** in siedendem *DMF* nicht verändert würden, entspricht nicht den Tatsachen.

Eine interessante Reaktion kann bei direktem Erhitzen von **1** mit Anthranilsäuremethylester beobachtet werden; hier entsteht unter Weiterreaktion von **7 b** mit Anthranilsäuremethylester in geringer Ausbeute das 6,7-Dihydro-15-hydroxy-7,7-dimethyl-[2,3]benzo[1,6]naphthyridino[5,6—b]chinazolin-9-on (ein „5,7 a,13-Triazapentaphen“-derivat) (**9**). Über die Synthese von **9** sowie analogen Verbindungen soll in Kürze berichtet werden.

Ebenso wie die Pyrimidinbenzoesäureester **3 b**, **4 b**, **3 c**, **4 c** kann auch das Thioxopyrimidinbenzoesäurenitril **10**, **11** aus **1** und Anthranilsäurenitril in ätherischer Lösung synthetisiert werden. **10**, **11** gehen in siedendem *DMF* leicht die Umlagerung zum Tetrahydro-2-thioxopyri-

dylanthranilsäurenitril **12** ein. Die von *Gill* et al.<sup>2</sup> gemachte Angabe, wonach **1** mit dem Hydrochlorid des Anthranilsäurenitrils zum Trimethylimidopyrimidobenzothiazin **6 b** reagieren soll, konnte nicht bestätigt werden. Vielmehr entsteht hier das bereits aus **1** mit Anthranilsäureamid erhaltene Tetrahydrotrimethylthioxopyrimidochinazolinon **5 b**<sup>4</sup>.

Dem Jubiläumsfonds der Oesterreichischen Nationalbank danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

### Experimenteller Teil

1. 2-(1,2,3,4-Tetrahydro-4,4,6-trimethyl-2-thioxopyrimidin-1)-benzoesäure (**3 a**) bzw. 2-(Hexahydro-4,4-dimethyl-6-methylen-2-thioxopyrimidin-1)-benzoesäure (**4 a**)

3 g KOH und 2,76 g **5 a** werden in 30 ml 70proz. Methanol bis zur klaren Lösung gerührt. Man neutralisiert mit 2*N*-Essigsäure, wobei 2,1 g **3 a**, **4 a** kristallin anfallen. Nadeln aus 1proz. wäßr. KOH/1proz. Essigsäure. Schmp. 214°.

$C_{14}H_{16}N_2O_2S$ . Ber. C 60,85, H 5,84, N 10,14, S 11,60.  
Gef. C 60,73, H 5,85, N 9,98, S 11,57.

2. Gehaltsbestimmung der 2-Thioxopyrimidinbenzoesäure **3 a**, **4 a** und des 2,3,4,4 a-Tetrahydro-3,3,4 a-trimethyl-1-thioxo-1*H*,6*H*-pyrimido[1,6-*a*]-[3,1]-benzoxazin-6-ons (**5 a**)

Man suspendiert etwa 100 mg **3 a**, **4 a** bzw. **5 a** in 30 ml karbonatfreiem destilliertem H<sub>2</sub>O, fügt 10 ml 0,1*N*-NaOH zu, rührt 3 Min. und titriert mit 0,1*N*-HCl gegen Phenolphthalein zurück.

#### Pyrimidinbenzoesäure **3 a**, **4 a**

| Titration nach | Proz. <b>3 a</b> , <b>4 a</b> | Proz. <b>5 a</b> |
|----------------|-------------------------------|------------------|
| 12 Stdn.       | 99,46                         | 0,54             |
| 24 Stdn.       | 97,30                         | 2,70             |
| 48 Stdn.       | 94,10                         | 5,90             |
| 5 Tagen        | 93,36                         | 6,64             |
| 7 Tagen        | 92,30                         | 7,70             |
| 14 Tagen       | 76,20                         | 23,80            |

#### Pyrimidobenzoxazinon **5 a**

| Titration nach | Proz. <b>5 a</b> | Proz. <b>3 a</b> , <b>4 a</b> |
|----------------|------------------|-------------------------------|
| 12 Stdn.       | 95,72            | 4,28                          |
| 24 Stdn.       | 94,33            | 5,67                          |
| 48 Stdn.       | 94,27            | 5,73                          |
| 5 Tagen        | 93,60            | 6,40                          |
| 7 Tagen        | 91,62            | 8,38                          |
| 14 Tagen       | 91,60            | 8,40                          |

3. Umsetzung der 2-Thioxopyrimidinbenzoesäure **3 a**, **4 a**, des 2,3,4,4 a-Tetrahydro-3,3,4 a-trimethyl-1-thioxo-1H,6H-pyrimido[1,6-a][3,1]-benzoxazin-6-ons (**5 a**) und der N-(1,2,5,6-Tetrahydro-6,6-dimethyl-2-thioxo-4-pyridyl)-anthranilsäure (**7 a**) in siedendem DMF

1 g **3 a**, **4 a** bzw. **5 a** bzw. **7 a** werden in unterschiedlicher Menge DMF während einer bestimmten Zeit unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Hierauf wird im Hochvak. eingedampft und mit Äthanol angerieben. Kristallin anfallende Produkte bzw. der ölig-amorphe Rückstand werden in CHCl<sub>3</sub> aufgenommen und mit 2N-Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung ausgeschüttelt. Aus der wäßr. Phase scheidet sich nach Ansäuern **7 a** kristallin ab. Die org. Phase wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit Äthanol durchgerieben. **7 d** bzw./und **8** fallen entweder kristallin an und werden durch spektroskopische Methoden (NMR) quantitativ bestimmt oder dünn-schichtchromatographisch (DC) nachgewiesen.

| Ausgangskörper  | g DMF | Stdn. | Endprodukte in Proz. |            |          |
|-----------------|-------|-------|----------------------|------------|----------|
|                 |       |       | <b>7 a</b>           | <b>7 d</b> | <b>8</b> |
| <b>3 a, 4 a</b> | 10    | 3,5   | 29                   | 0,9        | 26       |
| <b>3 a, 4 a</b> | 33    | 4,5   | 29                   | 6,7        | DC       |
| <b>3 a, 4 a</b> | 100   | 9     | 22                   | 21         | DC       |
| <b>5 a</b>      | 10    | 3,5   | 16,5                 | DC         | 49,7     |
| <b>5 a</b>      | 33    | 4,5   | 42                   | 18,3       | 8,7      |
| <b>5 a</b>      | 100   | 9     | 16,3                 | 26,6       | —        |
| <b>7 a</b>      | 10    | 3,5   | 55,8                 | —          | 38,3     |
| <b>7 a</b>      | 33    | 4,5   | 77                   | —          | DC       |
| <b>7 a</b>      | 33    | 9     | 27                   | —          | 50       |
| <b>7 a</b>      | 100   | 9     | 72                   | —          | 16,7     |

*N*-(1,2,5,6-Tetrahydro-6,6-dimethyl-2-thioxo-4-pyridyl)-anthranilsäure (**7 a**)

Nach IR- und NMR-Spektrum identisch mit nach Zigeuner et al.<sup>4</sup> dargestelltem **7 a**.

*N*-(1,2,5,6-Tetrahydro-6,6-dimethyl-2-thioxo-4-pyridyl)-anthranilsäure-*N,N*-dimethylamid (**7 d**)

Nach IR- und NMR-Spektrum identisch mit einem nach Zigeuner et al.<sup>4</sup> dargestellten **7 d**.

4-Dimethylamino-5,6-dihydro-6,6-dimethyl-2(1H)-pyridinthion (**8**)

Das so erhaltene Dihydropyridinthion **8** ist mit dem auf anderen Wegen erhaltenen Produkt **8<sup>4</sup>** nach IR- und NMR-Spektrum identisch.

4. Umsetzung von 1,1-Dimethyl-3-oxobutylisothiocyanat **1** mit Anthranilsäureestern und o-Aminobenzonitril

Man erhitzt 9,4 g Isothiocyanat **1** mit der entsprechenden Menge Anthranilsäureester [Methylester (AME), Äthylester (AAE)] bzw. o-Aminobenzonitril

nitril (*ABN*) in 120 ml Äther unter Rückfluß zum Sieden. Sodann dampft man im Vak. zur Trockne ein und nimmt in Äthanol auf.

- a) 8,7 g *AME*, 60 Stdn., Ausb. 12,7 g **3 b**, **4 b**.
- b) 10 g *AAE*, 46 Stdn., Ausb. 4,6 g **3 c**, **4 c**.
- c) 3,6 g *ABN*, 72 Stdn., Ausb. 6,1 g **10**, **11**.

a) 2-(1,2,3,4-Tetrahydro-4,4,6-trimethyl-2-thioxopyrimidin-1)-benzoesäuremethylester (**3 b**) bzw. 2-(Hexahydro-4,4-dimethyl-6-methylen-2-thioxopyrimidin-1)-benzoesäuremethylester (**4 b**)

Schmp. 178—180°, Nadeln aus Äthanol, C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S\*.

b) 2-(1,2,3,4-Tetrahydro-4,4,6-trimethyl-2-thioxopyrimidin-1)-benzoesäureäthylester (**3 c**) bzw. 2-(Hexahydro-4,4-dimethyl-6-methylen-2-thioxopyrimidin-1)-benzoesäureäthylester (**4 c**)

Schmp. 178—180°, Prismen aus Äthanol, C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S\*\*.

c) 2-(1,2,3,4-Tetrahydro-4,4,6-trimethyl-2-thioxopyrimidin-1)-benzonnitril (**10**) bzw. 2-(Hexahydro-4,4-dimethyl-6-methylen-2-thioxopyrimidin-1)-benzonnitril (**11**)

Schmp. 220—222°, Nadeln aus Äthanol, C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>S\*\*.

5. 2,3,4,4-*a*-Tetrahydro-3,3,4-*a*-trimethyl-1-thioxo-1*H*,6*H*-pyrimido-[1,6-*a*]-chinazolin-6-on (**5 b**)

3 g *o*-Aminobenzonnitril · HCl und 3 g **1** werden im Ölbad auf 110° 1 Stde. erhitzt, nach Erkalten mit Äthanol durchgerieben und das Rohprodukt aus Eisessig umkristallisiert; Ausb. 4 g, Schmp. 285°. Das so erhaltene Pyrimidochinazolinon **5 b** ist mit dem auf anderem Weg erhaltenen Produkt **5 b**<sup>4</sup> nach IR- und NMR-Spektrum identisch.

6. Umlagerung der 2-Thioxopyrimidin-1-benzoesäurederivate **3 b**, **4 b**, **3 c**, **4 c** und **10**, **11** in die entsprechenden 2-Thioxo-4-pyridyl-anthranilsäurederivate **7 b**, **7 c** und **12**

2 g 2-Thioxopyrimidinbenzoesäureester **3 b**, **4 b**, **3 c**, **4 c** bzw. Benzonnitril **10**, **11** werden in 60 ml *DMF* bis zur Beendigung der Reaktion unter Rückfluß zum Sieden erhitzt, das *DMF* im Vak. entfernt und der Rückstand mit 2-Propanol durchgerieben.

a) *N*-(1,2,5,6-Tetrahydro-6,6-dimethyl-2-thioxo-4-pyridyl)-anthranilsäuremethylester (**7 b**)

3 Stdn., Ausb. 0,85 g, Schmp. 205—206°, Nadeln aus 2-Propanol.

C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S. Ber. C 62,04, H 6,25, N 9,65, O 11,02, S 11,04.

Gef. C 61,77, H 6,45, N 9,57, O 11,12, S 10,98.

b) *N*-(1,2,5,6-Tetrahydro-6,6-dimethyl-2-thioxo-4-pyridyl)-anthranilsäureäthylester (**7 c**)

20 Stdn., Ausb. 0,95 g, Schmp. 185—187°, Nadeln aus 2-Propanol, C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S\*\*.

\* Durch Analyse (CH, N, O) gesichert.

\*\* Durch Analyse (CH, N, S) gesichert.

c) *N*-(1,2,5,6-Tetrahydro-6,6-dimethyl-2-thioxo-4-pyridyl)-anthranilsäure-nitril (**12**)

60 Stdn., Ausb. 1 g, Schmp. 230° (Zers.), Rhomben aus 2-Propanol,  $C_{14}H_{15}N_3S^{**}$ .

7. 6,7-Dihydro-15-hydroxy-7,7-dimethyl-[2,3]benzof[1,6]naphthyridino-[5,6-*b*]chinazolin-9-on, **9** (ein Triazapentaphenderivat)

15,7 g Isothiocyanat **1** werden mit 15,1 g Anthranilsäuremethylester 48 Stdn. am Wasserabscheider zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen filtriert man die Lösung, dampft im Vak. zur Trockne ein und nimmt den Rückstand in Äthanol auf; Rohausb. 3,1 g **9**, Nadeln aus Äthanol, Schmp. 252—254°.

$C_{21}H_{17}N_3O_2$ . Ber. C 73,45, H 4,99, N 12,24, O 9,32.

Gef. C 73,11, H 5,15, N 12,28, O 9,34.

*NMR-Spektren* ( $\tau$ -Werte in ppm, bezogen auf 3-(Trimethylsilyl)-propionsäure-*d*<sub>4</sub>-Natriumsalz als innerer Standard):

**3 a**, **4 a**: COOH 2,50 (sehr breit); NH 1,15 (b) bzw. 1,35 (b); arom. H 2,00—2,90 (m); =CH 5,20 (s); =CH<sub>2</sub> 5,85 (s) bzw. 6,50 (s); CH<sub>2</sub> 7,50 (s); CH<sub>3</sub> 8,60 (s); 2 CH<sub>3</sub> 8,75 (s); in *DMSO* liegt zu 90% die Methylenform **4 a** vor.

**3 b**, **4 b**: Arom. H + NH 2,00—2,90 (m); =CH 5,20 (s); =CH<sub>2</sub> 5,85 (s) bzw. 6,30 (s); O—CH<sub>3</sub> 6,20 (s); CH<sub>2</sub> 7,45 (s); CH<sub>3</sub> 8,50 (s); 2 CH<sub>3</sub> 8,65 (s) bzw. 8,70 (s).

**3 c**, **4 c**: Arom. H + NH 1,90—2,90 (m); =CH 5,20 (s); OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 5,70 (q) bzw. 8,70 (t); CH<sub>3</sub> 8,50 (s); 2 CH<sub>3</sub> 8,65 (s); in CDCl<sub>3</sub> liegt zu über 90% die Methylform **3 c** vor.

**7 b**: NH 0,55 (b); arom. H + NH 1,85—3,00 (m); =CH 3,60 (s); O—CH<sub>3</sub> 6,10 (s); CH<sub>2</sub> 7,50 (s); 2 CH<sub>3</sub> 8,60 (s).

**7 c**: NH 0,60 (b); NH 2,20 (b); arom. H 1,90—3,00 (m); =CH 3,65 (s); O—CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 5,70 (q) bzw. 8,60 (t); CH<sub>2</sub> 7,50 (s); 2 CH<sub>3</sub> 8,65 (s).

**9**: OH— 7,00 (b); arom. H 1,60—2,60 (m); CH<sub>2</sub> 6,75 (s); 2 CH<sub>3</sub> 8,15 (s).

**10**, **11**: NH 0,75 (b) bzw. 0,95 (b); arom. H 2,00—2,60 (m); =CH 5,00 (s); =CH<sub>2</sub> 5,70 (s) bzw. 6,50 (s); CH<sub>2</sub> 7,40 (s); CH<sub>3</sub> 8,50 (s); 2 CH<sub>3</sub> 8,65 (s).

**12**: NH 1,45 (b); arom. H + NH 1,85—2,60 (m); =CH 4,70 (s); CH<sub>2</sub> 7,35 (s); 2 CH<sub>3</sub> 8,65 (s).

*IR-Spektren*:

**3 a**, **4 a**: NH 3200 cm<sup>-1</sup>; OH (assoz.) 2800—2500 cm<sup>-1</sup>; C=O 1680 cm<sup>-1</sup>; C=C 1695 cm<sup>-1</sup> (endocyclisch); C=C 1640 cm<sup>-1</sup> (exocyclisch); Aromat 1600, 1580, 1495 cm<sup>-1</sup>; Thioamid 1570 cm<sup>-1</sup>.

**3 b**, **4 b**: NH 3190 cm<sup>-1</sup>; C=O 1730 cm<sup>-1</sup>; C=C 1695 cm<sup>-1</sup> (endocyclisch); C=C 1635 cm<sup>-1</sup> (exocyclisch); Aromat 1600, 1575, 1490 cm<sup>-1</sup>; Thioamid 1540 cm<sup>-1</sup>.

**3 c**, **4 c**: NH 3200 cm<sup>-1</sup>; C=O 1725 cm<sup>-1</sup>; C=C 1695 cm<sup>-1</sup> (endocyclisch); C=C 1640 cm<sup>-1</sup> (exocyclisch, wenig intensiv); Aromat 1595, 1575, 1490 cm<sup>-1</sup>; Thioamid 1530 cm<sup>-1</sup>.

**7 b**: NH 3300 bzw. 3180 cm<sup>-1</sup>; C=O 1690 cm<sup>-1</sup>; Aromat, C=C, Thioamid 1615, 1575, 1515 (breit) cm<sup>-1</sup>.

**7 c**: NH 3300 bzw. 3180 cm<sup>-1</sup>; C=O 1685 cm<sup>-1</sup>; Aromat, C=C, Thioamid 1615, 1600, 1575, 1510 (breit) cm<sup>-1</sup>.



**9:** C=O 1695  $\text{cm}^{-1}$ ; Aromat, C=C, C=N 1610, 1595, 1580, 1545  $\text{cm}^{-1}$ .

**10, 11:** NH 3200  $\text{cm}^{-1}$ ; C $\equiv$ N 2220  $\text{cm}^{-1}$ ; C=C 1690  $\text{cm}^{-1}$  (endocyclisch); C=C 1640  $\text{cm}^{-1}$  (exocyclisch); Aromat 1595, 1575, 1495  $\text{cm}^{-1}$ ; Thioamid 1530  $\text{cm}^{-1}$ .

**12:** NH 3180  $\text{cm}^{-1}$  (breit); C $\equiv$ N 2220  $\text{cm}^{-1}$ ; Aromat 1600, 1585, 1490  $\text{cm}^{-1}$ ; C=C 1570  $\text{cm}^{-1}$ , Thioamid 1510  $\text{cm}^{-1}$ .

*Massenspektren:*

**9:** Molekül:  $m/e = 343$ .

### Literatur

- <sup>1</sup> R. A. Mathes und F. D. Stewart, J. Amer. Chem. Soc. **72**, 1879 (1950).
- <sup>2</sup> N. Gill, N. K. Ralhan, H. S. Sachdev und K. S. Narang, J. Org. Chem. **26**, 966 (1961).
- <sup>3</sup> K. K. Sharma, N. K. Ralhan und K. S. Narang, J. Org. Chem. **28**, 740 (1963).
- <sup>4</sup> G. Zigeuner, Kr. Kollmann, W.-B. Lintschinger und A. Fuchsgruber, Mh. Chem. **107**, 183 (1976).
- <sup>5</sup> G. Zigeuner, W.-B. Lintschinger, A. Fuchsgruber und Kr. Kollmann, Mh. Chem. **107**, 155 (1976).

Korrespondenz und Sonderdrucke:

Prof. Dr. G. Zigeuner  
Institut für Pharmazeutische Chemie  
Universität Graz  
Universitätsplatz 1  
A-8010 Graz  
Österreich