

Mechanismus der selektiven Bildung von 2-aminosubstituierten 1,4-Benzodiazepin-4-oxiden und 2-aminomethylsubstituierten Chinazolin-3-oxiden aus Chlormethyl-chinazolin-*N*-oxiden

Störungstheoretische Befunde

Jürgen Lessel

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Düsseldorf, Universitätsstraße 1, W-4000 Düsseldorf 1

Eingegangen am 8. Februar 1993

Mechanism of Selective Formation of 2-Amino-substituted 1,4-Benzodiazepin-4-oxides and 2-Aminomethyl Substituted Quinazolin-3-oxides from Chloromethyl Quinazolin-*N*-oxides

Indications from Perturbation Theory

Die Umsetzung der *o*-Amino-acetophenon- und -benzophenonoxime **1a-c** mit Chloracetylchlorid zu den 2-Chlormethyl-chinazolin-3-oxiden **6a-c** wird mit Hilfe der Störungstheorie erklärt. **6a-c** reagieren mit Ammoniak und prim. aliphatischen Aminen unter Ringverengung zu den 1,4-Benzodiazepinen **16** und **17**, mit aromatischen und mit *N*-sek. Aminen entstehen die Chinazolinderivate **10-13**; die Konstitution der Heterocyklen wird mit NMR-spektroskopischen Methoden gesichert. Die selektive Produktbildung kann mit der relativen thermodynamischen Stabilität der jeweiligen 2-Addukte **14** erklärt werden.

The *o*-amino-acetophenone and -benzophenone oximes **1a-c** react with chloroacetyl chloride giving the 2-chloromethyl-quinazolin-3-oxides **6a-c**. The mechanism is explained using the perturbation theory. With ammonia and *N*-prim. aliphatic amines, compounds **6a-c** yield 1,4-benzodiazepines **16** and **17** as ring-enlarged products, with aromatic and with *N*-sec. aliphatic amines, quinazoline derivatives **10-13** are formed. The constitution of the heterocycles is proved by nmr spectroscopic methods. Selective formation of the heterocyclic products is explained with the relative thermodynamic stability of the corresponding 2-adducts **14**.

Chlordiazepoxid (**17c**; Librium[®]) stellt den einzigen pharmazeutisch verwendeten Wirkstoff aus der Stoffklasse der 1,4-Benzodiazepin-4-oxide dar. Sowohl die Bildung der Vorstufe 6-Chlor-2-chlormethyl-4-phenyl-chinazolin-3-oxid (**6c**) aus dem Amino-oxim **1c** und Chloracetylchlorid als auch die anschließende Umsetzung mit Methylamin zeigen einen ungewöhnlichen Verlauf. Deshalb sollten analoge Reaktionen systematisch durchgeführt und mit quantenchemischen Methoden untersucht werden.

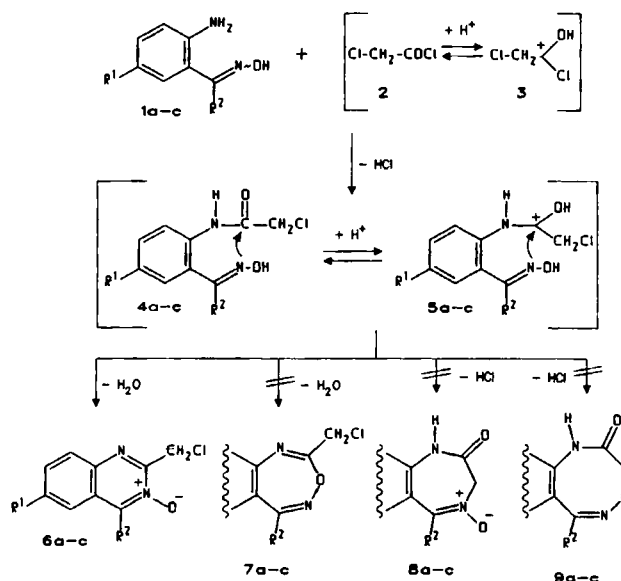
Umsetzungen

Die Aceto- und Benzophenonoxime **1a-c** wurden zunächst mit Chloracetylchlorid in Eisessig in die Chinazolinderivate **6a-c** überführt. Deren Reaktionen mit *N*-Nucleophilen ergaben die Heterocyklen **10-13** und **16/17**.

Spektroskopische Daten der Produkte

Zwar sind Umsetzungen der Chinazolinderivate **6b** und **c** mit einigen Aminen beschrieben (z.B. in Lit.⁵⁾), allerdings wurde die Konstitution der isolierten Heterocyklen mangels moderner spektroskopischer Verfahren zumeist aufgrund des Löslichkeitsverhaltens, des Schmelzpunktes und z.T. der IR- und UV-Spektren sowie in wenigen Fällen durch Derivatisierung ermittelt. Lediglich das pharmazeutisch eingesetzte Chlordiazepoxid **17c** wurde ausführlich untersucht⁷⁻¹⁰⁾.

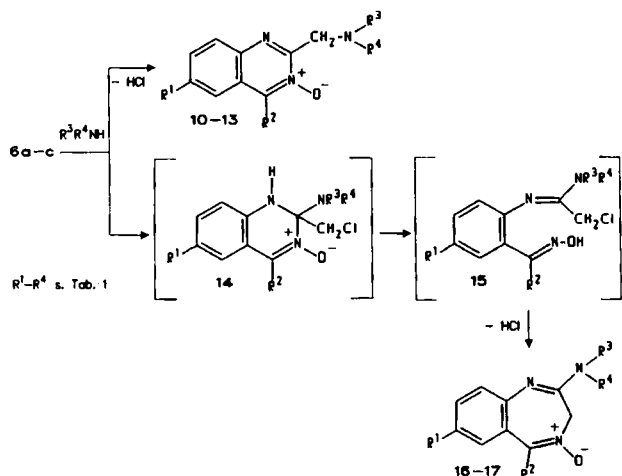
Nach Literaturbefunden sollen 1,4-Benzodiazepine wie **16/17** in den IR-Spektren sehr starke Absorptionen bei 1620-1605 cm⁻¹ und scharfe Banden mittlerer Intensität bei 1590-1580 cm⁻¹ aufweisen, die bei den Chinazolinderivaten



- 1a, 4a-9a: $R^1 = H, R^2 = CH_3$
 1b, 4b-9b: $R^1 = H, R^2 = Ph$
 1c, 4c-9c: $R^1 = Cl, R^2 = Ph$

Schema 1

6 und **10-13** nur schwach sind⁵⁾, jedoch trifft dieses empirisch gefundene Kriterium nicht auf die am Amin-N arylierten Substanzen **12a/c** und **13c** zu, die sich durch starke IR-Absorptionen bei ca. 1600 und 1500 cm⁻¹ auszeichnen, welche den C=C-Valenzschwingungen der *N*-Phenylsubstituenten zuzuschreiben sein dürften (Experimenteller Teil).



Schema 2

Tab. 1: Heterocyklen 10-13 und 16/17

Produkt	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
10a	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃
10b	H	Ph	CH ₃	CH ₃
10c ^{5,6)}	Cl	Ph	CH ₃	CH ₃
11a	H	CH ₃	-(CH ₂) ₅ -	
11b	H	Ph	-(CH ₂) ₅ -	
11c ⁶⁾	Cl	Ph	-(CH ₂) ₅ -	
12a	H	CH ₃	Ph	H
12c ⁴⁾	Cl	Ph	Ph	H
13c	Cl	Ph	Ph	CH ₃
16b	H	Ph	H	H
16c ³⁾	Cl	Ph	H	H
17a × HCl	H	CH ₃	CH ₃	H
17b ⁴⁾	H	Ph	CH ₃	H
17c [*]	Cl	Ph	CH ₃	H

* Chlordiazepoxid; s. Lit.^{3,5)}

Die Protonenresonanzspektroskopie ermöglicht die Unterscheidung zwischen den anellierten Sechs- und Siebenringssystemen 10-13 und 16/17.

Die nicht-planare Wannen-Konformation des Diazepinringes von Chlordiazepoxid 17c^{8,9)} und den Verbindungen 16/17, die aus der mit dem MNDO-Verfahren optimierten Geometrie hervorgeht (Abb. 1), bedingt die Nicht-Äquivalenz der diastereotopen Methylenprotonen 3-H₂. Diese bilden AB-Systeme und werden in Abhängigkeit von Meßfrequenz und -temp. als Doppeldublett, scheinbares Triplet bzw. verbreitertes Singulett (Tab. 2) registriert. Die entspr. CH₂-Gruppen in 2-Position erscheinen bei den Chinazolinen 6 und 10-13 hingegen als scharfe Singulett, da die Methylenprotonen hier homotop sind.

Die Resonanzlage der CH₂-Protonen kann ebenfalls als Indiz für die Konstitution der Heterocyklen herangezogen

Tab. 2: NMR-spektroskopische Daten der Heterocyklen 6, 10-13 und 16/17

Verbindung	LM	δ (CH ₂) ppm	LM	δ (CH ₂) ppm	ber. für 10-13*	ber. für 16/17*
6a	a)	6.09 s	b)	41.3		
6b	a)	5.10 s	b)	41.2		
6c	b)	5.07 s	b)	41.1		
10a	b)	4.10 s	b)	59.1	51	62
10b	b)	4.06 s	b)	59.1	61	62
10c	b)	4.07 s	b)	59.1	51	62
11a	a)	3.94 s	a)	57.6	51	62
11b	b)	4.14 s	b)	58.5	51	62
11c	b)	4.10 s	b)	58.5	51	62
12a	b)	4.84 s	b)	44.6	46	65
12c	b)	4.84 s	b)	45.0	46	65
13c	b)	5.09 s	b)	53.3	50	62
16b	a)	4.35 s,br	a)	64.0	39	67
16c	a)	4.37 s,br				
17a × HCl	a)	4.61 "t"				
17b	b)	4.85/4.15 dd	b)	64.0	47	64
17c	c)	4.86/3.91 dd	d)	64.4	47	(64)

LM: Lösungsmittel a) [D₆]DMSO, b) CDCl₃, c) CS₂⁹⁾, d) [D₆]DMSO + CDCl₃¹⁰⁾

* Mit einem Inkrementsystem¹²⁾ berechnete Verschiebung; für 10-13 bezogen auf 6a-c (δ = 41.2 ppm), für 16/17 auf Chlordiazepoxid (17c; δ = 64.4 ppm)

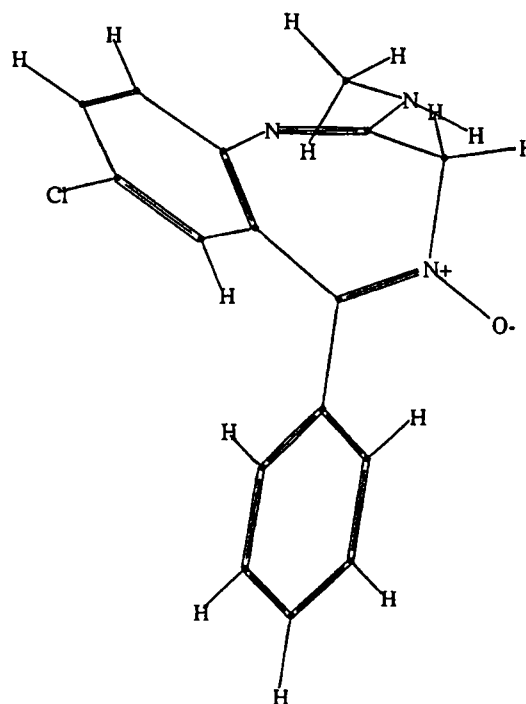


Abb. 1: Mit dem MNDO-Verfahren ermittelte Vorzugsgeometrie von Chlordiazepoxid 17c

werden. Ausgehend von den Chlormethyl-chinazolinen **6a-c** mit einer Signallage von $\delta = 5.1$ ppm errechnet sich mit einem Inkrementsystem¹¹⁾ die erwartete chem. Verschiebung für die Substanzen **10-13** zu $\delta \approx 4.1$ ppm, was auf die *N-alkyl*substituierten Verbindungen **10** und **11** zutrifft. Der bei den *N-Aryl*derivaten **12** und **13** vorhandene relative Tieffeldshift kann mit dem Einfluß des Phenylrestes erklärt werden.

Auch die ¹³C-NMR-Spektroskopie ermöglicht die Zuordnung der Produkte zu den Heterocyclen-Typen. Durch Vergleich der gemessenen mit den berechneten Werten lassen sich eindeutig die *N-un-* und *-monoalkyl*substituierten Verbindungen **16b** und **17b** als 1,4-Benzodiazepine identifizieren, ebenso ist die Chinazolinstruktur der *N-arylierten* Substanzen **12a, c** und **13c** klar ersichtlich (Tab. 2). Die *N,N*-disubstituierten Produkte **10** und **11** lassen sich mit der ¹³C-NMR-Spektroskopie allein nicht der Stoffklasse der Chinazolin-*N*-oxide zuordnen.

MNDO-Berechnungen

Es wurden semiempirische Molekülorbitalberechnungen mit dem MNDO-Verfahren für die Umsetzungen der *o*-Amino-ketoxime **1a-c** mit Chloracetylchlorid durchgeführt. Da sich die drei Verbindungen gleichartig verhalten, und da deren MNDO-Daten weitgehend übereinstimmen, wird hier exemplarisch das Benzophenoxim **1b** aufgeführt.

Die selektive Entstehung des Chinazolins **6b** kann nicht mit thermodynamischer Kontrolle erklärt werden, die berechneten Bildungsenthalpien betragen nämlich

- für **6b** + H₂O 77 kJ/mol,
- für **7b** + H₂O 6 kJ/mol,
- für **8b** + HCl 163 kJ/mol und
- für **9b** + HCl 143 kJ/mol.

Die energetisch günstigste Reaktion zu dem Oxadiazepin **7b** tritt nicht ein; demnach dürften die Reaktivitäten der nucleophilen und elektrophilen Atome den Verlauf bestimmen. Diese sollen nunmehr verglichen werden.

Tab. 3: Mit dem MNDO-Verfahren berechnete Ladungsdichten

Verbindung	Atom und Ladungsdichte					
1b	NH ₂	-0.24	C=N	-0.12	OH	-0.21
2	C=O	0.30	CH ₂	0.09		
3	C-OH	0.39	CH ₂	0.01		
4b	=NOH	-0.09	=NOH	-0.21		
	Ar-N-C	0.33	CH ₂	0.10		
5b	=NOH	-0.14	=NOH	-0.18		
	Ar-N-C	0.39	CH ₂	0.09		

Tab. 3 zeigt, daß bei dem Ketoxim **1b** die negative Partialladung am Amin-*N* sowie am Sauerstoffatom der Oximfunktion deutlich größer ist als jene am sp²-hybridisierten Oximstickstoff. Bei dem Säurechlorid **2** ist, ebenso wie bei dessen protonierter Form **3**, das C-Atom der CH₂Cl-Gruppierung im Gegensatz zum Carbonylkohlenstoff kaum geladen.

Tab. 4: Mit dem MNDO-Verfahren berechnete Orbitaldaten

Verbindung	Orbital Nr.	Eigenwert eV	Atom	c ²	Atom	c ²
1b	40 (HOMO)	-8.84	NH ₂	0.16		
	34	-11.49	"	0.40		
	36	-10.23	C=N	0.25	OH	0.33
	35	-11.28	"	0.34	"	0.17
2	16 (LUMO)	-0.83	C=O	0.36	CH ₂	0.17
	18	0.48	"	0.25	"	0.37
3	16 (LUMO)	-7.89	C-OH	0.72		
	18	-4.98			CH ₂	0.44
4b	47 (HOMO - 4)	-10.42	C=N	0.21	OH	0.30
	44	-11.42	"	0.35	"	0.17
	64 (LUMO + 2)	0.04	C=O	0.09	CH ₂	0.18
	55	0.14	"	0.04	"	0.14
	58	1.30	"	0.42	"	0.17
5b	49 (HOMO - 2)	-13.09	C=N-O	0.11	=NOH	0.13
	47	-13.74	"	0.12	"	0.23
	46	-14.57	"	0.28	"	0.16
	43	-15.56	"	0.10	"	0.08
	52 (LUMO)	-5.53	C-OH	0.60		
	56	-3.53			CH ₂	0.27
	56	-3.43			"	0.27

HOMO: höchstes besetztes Molekülorbital,

LUMO: niedrigstes unbesetztes Molekülorbital.

Weiterhin ist zu erkennen, daß die Eigenwerte der relevanten unbesetzten Molekülorbitale des Säurechlorids **2**, insbesondere das LUMO, durch die Protonierung zu **3** stark gesenkt werden (Tab. 4).

Die von Fukui^{13,14)} entwickelte Störungstheorie ermöglicht die eduktororientierte Betrachtung der Wechselwirkungen zwischen den potentiell reaktiven Zentren. Nach einer von Klopman und Salem entwickelten Gleichung¹⁵⁻¹⁷⁾ läßt sich die "Störung" vereinfacht durch einen Ladungsterm, der die elektrostatische Wechselwirkung zwischen den unterschiedlich geladenen nucleophilen und elektrophilen Atomen nach dem Coulombschen Gesetz beschreibt, und einem Orbitalterm, der die Interaktionen der beteiligten Orbitale wiedergibt, quantitativ beschreiben¹⁸⁾.

Das Resonanzintegral β errechnet sich gemäß $\beta_{ab} = S \times \beta_{ab}^0$ und ist somit von der Art der Atome a und b, von deren Abstand und der Geometrie der Orbitale abhängig¹⁹⁾. Nach Houk et al.²⁰⁾ wird für β_{ab} bei einem Wechselwirkungsabstand von R = 150 pm - entspr. der Bindungslänge von C-N- und C-O-Einfachbindungen¹⁹⁾ - ein Wert von 7.20 eV für C-N- und jener von 7.05 eV für C-O-Interaktionen angenommen. In Anlehnung an Hudson²¹⁾ wird das Resonanzintegral zu $\beta_{C-N} = 1$ eV für C-N-Interaktionen ange-

$$\Delta E = \frac{-Q_{nuc.} Q_{elek.}}{\epsilon R} + \sum \frac{2(c_{nuc.} c_{elek.} \beta)^2}{E_{bes(nuc.)} - E_{unbes(elek.)}}$$

Coulomb-Term Orbital-Term

ΔE	Energie, die aus der Wechselwirkung der Zentren resultiert
$Q_{nuc.}, Q_{elek.}$	Ladung des nucleophilen bzw. elektrophilen Atoms
ϵ	lokale Dielektrizitätskonstante, $\epsilon = \epsilon_0 \times \epsilon_r$ ϵ_0 elektrische Feldkonstante ϵ_r Dielektrizitätszahl des Solvens (für HOAc 6.2)
R	Abstand zwischen den Zentren
$c_{nuc.}, c_{elek.}$	Koeffizient des jeweiligen Atomorbitals im Molekülorbital
β	Resonanzintegral
$E_{bes(nuc.)}, E_{unbes(elek.)}$	Energie (Eigenwert) des Molekülorbitals

Abb. 2

Tab. 5: Ladungs- und Orbitalterme für die Reaktion des Ketoxims 1b mit Chloracetylchlorid in Eisessig

Nucleophil	Elektrophil	Ladungsterm	Orbitalterm	Elektrophil	Ladungsterm	Orbitalterm
1b (NH ₂)	2 (CO)	10.6	6.4	2 (CH ₂)	3.3	6.4
1b (C=N)	"	5.4	6.7	"	1.7	6.6
1b (OH)	"	9.5	5.7	"	2.9	4.8
1b (NH ₂)	3 (COH)	13.7	37.8	3 (CH ₂)	0.6	8.6
1b (C=N)	"	6.9	28.6	"	0.3	8.6
1b (OH)	"	12.2	26.0	"	0.4	7.3
<hr/>						
4b (C=N)	CO	4.5	4.9	CH ₂	1.4	4.6
4b (OH)	"	10.3	4.2	CH ₂	3.2	4.0
5b (C=N)	COH	8.4	8.0	CH ₂	1.9	6.8
5b (NOH)	"	10.6	7.7	CH ₂	2.4	6.6

setzt, was für C-O-Wechselwirkungen eine relative Größe von $\beta_{C-O} = 0.98$ eV ergibt.

Der Vergleich der Energieterme in Tab. 5, die durch Einsetzen der MNDO-Daten in die Gleichung erhalten werden, ergibt, daß der Angriff des Nucleophils in jedem Fall bevorzugt an der Carbonylfunktion von 2 bzw. 3, nicht jedoch an deren Methylengruppe stattfinden sollte und daß die Reaktivität des Anilin-N-Atoms bei dem Ketoxim 1b hier größer als jene der nucleophilen Zentren der Oximgruppierung sein sollte. Bei der somit zu erwartenden Acylierung des Aminstickstoffs überwiegt im unkatalysierten Fall der *Coulomb*-Term, da die "große" Energiedifferenz zwischen den betrachteten besetzten und unbesetzten MO von ca. 8 eV den Orbitalterm verringert und es sich demnach um eine unter Ladungskontrolle verlaufende "hart-hart"-Reaktion handelt. Bezogen auf die protonierte Spezies 3 ist hingegen die Differenz der Eigenwerte der Grenzorbi-

terme mit ca. 1 eV "klein", so daß der Orbitalterm dominiert. Die Protonierung der Carbonylfunktion vergrößert demnach nicht nur den Ladungsterm, sondern insbesondere den Orbitalterm.

Vergleicht man die Energieterme für die intramolekularen Interaktionen der nucleophilen und elektrophilen Zentren bei dem als Intermediat anzunehmenden Amid 4b und dessen protonierter Form 5b, so ist keinesfalls eine Reaktion an der Chlormethylgruppe zu erwarten. Dies zieht nach sich, daß weder das Oxadiazocin 9b noch das Benzodiazepin-N-oxid 8b unter Eliminierung von HCl entstehen sollten. Die Annahme eines orbitalkontrollierten Verlaufs erklärt die beobachtete Bildung des Chinazolinderivates 6b (vgl. die entspr. Terme in Tab. 5). Auch hier werden sowohl der *Coulomb*- als auch der Orbitalterm durch die Protonierung des Amids 4b vergrößert.

Die Entstehung der 2-Aminomethyl-chinazoline 10-13 sollte nach Art einer S_N-Reaktion verlaufen, die 1,4-Benzodiazepine 16 und 17 dürften auf folgendem Weg gebildet werden: Nach Addition desamins an C-2 der Chinazoline 6a-c zu 14 erfolgt Ringöffnung zu den Oximen 15; diese erfahren sodann Ringschluß über das Oxim-N-Atom zu den Heterocyclen 16/17. Nunmehr sollte der Reaktionsverlauf erklärt werden.

Die thermodynamische Stabilität der Heterocyclen 10-13 bzw. 16/17 kann nicht als Erklärung für die in Abhängigkeit vom eingesetzten Amin erfolgte selektive Produktbildung herangezogen werden: sowohl bei den 1,4-Benzodiazepinen 16/17 als auch bei den Chinazolinen 10-13 ist in jedem Fall der entspr. Sechsringsheterocyclus ca. 50 kJ/mol stabiler als das isomere Benzodiazepin.

Die Ladungsdichte beträgt an C-2 des Chinazolins 6b 0.03 und an dessen Methylen-C 0.19. Die Partialladungen am Amin-N der Nucleophile errechnen sich

- bei Ammoniak und Anilin zu -0.23,
- bei Methylamin und N-Methylanilin zu -0.28 bzw. -0.29,
- bei Dimethylamin und Piperidin zu -0.36 bzw. -0.33.

Tab. 6: Orbitaldaten des Chinazolins 6b und der Amine

Verbindung	Orbital Nr.	Eigenwert eV	Atom	c ²	Atom c ²
6b	48 (LUMO)	-1.34	C-2	0.19	
	53	0.60			CH ₂ 0.27
	54	1.09	"	0.20	
	55	1.29	"	0.16	" 0.22
Ammoniak	4 (HOMO)	-11.19	N	0.75	
Methylamin	7 (HOMO)	-10.66	N	0.66	
Dimethylamin	10 (HOMO)	-10.04	N	0.64	
Piperidin	18 (HOMO)	-9.93	N	0.58	
Anilin	18 (HOMO)	-8.76	N	0.16	
	16	-11.47	"	0.39	
N-Methyl-anilin	21 (HOMO)	-8.93	N	0.16	
	19	-10.67	"	0.46	

Ermittelt man die Terme für die Wechselwirkungen zwischen den Amin-N-Atomen und den elektrophilen Zentren (C-2 und $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Cl}$) der Chinazoline **6**, so läßt sich kein Zusammenhang mit dem Reaktionsverlauf finden. Die bei den Aminen erkennbaren Unterschiede in den Ladungsdichten und Orbitalenergien mitteln sich nämlich in den Energietermen heraus. Die *Coulomb*-Terme betragen dabei in dem verwendeten Solvens Methanol ca. 0.2-0.4 kJ/mol für den Angriff an der Chlormethylgruppe und ca. 1.2-1.8 kJ/mol für jenen an C-2, die Orbitalterme 4.5-5.9 kJ/mol (C-2) bzw. 5.3-7.0 kJ/mol ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Cl}$).

Ebensowenig ermöglicht es die Anwendung der Störungstheorie auf den Ringschluß der Intermediate vom Typ **15**, die Produktbildung zu erklären.

Auch die Reaktionsenthalpien für die Bildung der relativ energiearmen offenkettigen Oxime **15** lassen keinen Zusammenhang mit der Produktbildung erkennen.

Nunmehr werden die Addukte **14** betrachtet. Für die Entstehung der ringtransformierten Heterocyclen **16/17** ist nämlich zunächst der nucleophile Angriff durch die Amine an C-2 der Chinazolinderivate **6** zu den 2-Addukten **14** erforderlich, die deutlich energiereicher als die jeweiligen Edukte sind (Tab. 7) und die dem Übergangszustand ähneln könnten.

Tab. 7: Vergleich der Reaktionsenthalpien ΔH_f (kJ/mol) für die Reaktion der Chlormethylchinazoline **6a-c** mit Aminen zu den Intermediaten vom Typ **14** und **15**

Edukte	ΔH_f für 14	ΔH_f für 15
6a + Ammoniak	45	-115
6b + Ammoniak	33	-118
6a + Methylamin	59	-99
6b + Methylamin	60	-96
6c + Methylamin	57	-99
6a + Dimethylamin	103	-89
6b + Dimethylamin	106	-79
6c + Dimethylamin	102	-82
6a + Piperidin	110	-97
6b + Piperidin	112	-87
6c + Piperidin	108	-90
6a + Anilin	78	-99
6c + Anilin	77	-93
6c + N-Methyl-anilin	106	-76

Auffällig ist, daß die Intermediate **14** bei den Umsetzungen, die unter Ringerweiterung verlaufen, einen um ca. 30-60 kJ/mol höheren Energieinhalt als die entspr. Ausgangsverbindungen aufweisen; diese Differenz beträgt bei den zu den Chinazolinen **10-13** reagierenden Substanzen mehr als 77 kJ/mol. Diese Daten geben den sterischen Einfluß der N-Substituenten auf die relative thermodynamische Stabilität und somit auf die Bildungstendenz der Addukte **14** wieder.

Abschließend ergibt sich somit, daß durch die Umsetzung von 2-Chlormethylchinazolin-N-oxiden mit N-Nucleophilen neue heterocyclische Produkte erhalten wurden und daß der Reaktionsverlauf auch aus theoretischer Sicht begründet wurde.

Experimenteller Teil

Schmp.: Linstrom, uncorr.- IR: Perkin-Elmer-IR-Spektralphotometer 177 und Perkin-Elmer-FT-IR-Spektralphotometer 1600, KBr-Preßlinge, Wellenzahlen $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}).- $^1\text{H-NMR}$: Bruker AC-200 (200 MHz) und Varian FT-80A (80 MHz).- $^{13}\text{C-NMR}$: Bruker AC-200 (50 MHz) und Varian FT-80A (20 MHz); int. Stand. TMS; ppm, δ -Skala.- MS: Finnigan 3500; Ionisierungsenergie 70 eV.- DC: DC-Alufolien, Kieselgel 60 F 254 (Merck), Ethylacetat/Triethylamin (100 + 2); Detektion: UV-Lösung bei 254 nm.- Elementaranalysen: Zentrale Einrichtung Chemie/Pharmazie "Mikroanalyse" der Universität Düsseldorf.

MNDO-Berechnungen: "VAMP" (Erlangen Vectorized Molecular Orbital Package), Version 4.40, unter Verwendung des Keyword "PRECISE"; Convex C210, Rechenzentrum der Universität Düsseldorf. Eingangsgeometrien: Alchemy II (TRIPOS Associates, Inc., 1988) und PCMODEL (Serena Software, Version 4.0).

Umsetzung von 2-Chlormethyl-chinazolin-3-oxiden mit Aminen (allg. Vorschrift)

Die angegebene Menge des 2-Chlormethylchinazolin-3-oxids **6** wird in CH_3OH gelöst und mit dem Amin versetzt. Nach ca. 3 d Rühren bei Raumtemp. wird der Ansatz eingeeengt, man extrahiert mit CH_2Cl_2 und engt ein.

1-(2-Aminophenyl)ethanonoxim (**1a**)

40.0 g (0.23 mol) 2-(1-Hydroxyiminoethyl)aniliniumchlorid werden in 200 ml 75proz. EtOH mit 24.4 g (0.35 mol) Hydroxylammoniumchlorid 11 d bei Raumtemp. belassen, der Ansatz wird eingeeengt und mit NH_3 alkalisiert. Man extrahiert mit CH_2Cl_2 : sehr feine weiße Nadeln vom Schmp. 107°C (Diisopropylether/n-Hexan; Lit.¹⁾: 108-109°C). Ausb. 32.8 g (94%)- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3390 (s), 3250 (s), 3150 (m), 3600-2500 (br, NH, OH), 1615 (s, sh; C=N ?), 930 cm^{-1} (s; C=NQH).- MS (90°C): m/z (rel. Int./%) = 150 (74; M^+), 133 (76), 118 (53), 92 (65), 77 (32), 65 (100), 52 (50).- $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 10.94 (s, 1H, OH; aust.), 7.28 (dd, 1H, 6'-H, ^3J = 7.9, ^4J = 1.5 Hz), 7.02 (''dt'', 1H, 4'-H, ^3J = 7, ^4J = 1.5 Hz), 6.75-6.35 (m, 2H, 3'-H, 5'-H), 6.34 (s, 2H, NH_2 ; aust.), 2.17 (s, 3H, CH_3)- $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$ (150.2) Ber. C 64.0 H 6.71 N 18.7 Gef. C 63.7 H 6.67 N 18.6.

2-(1-Hydroxyimino-1-phenyl-methyl)aniliniumchlorid (**1b** · HCl)

In Anlehnung an Lit.²⁾ werden 50.0 g (0.25 mol) 2-Amino-benzophenon mit 28.0 g (0.40 mol) Hydroxylammoniumchlorid in 500 ml 94proz. EtOH 8 h unter Rückfluß erhitzt. Man engt ein, versetzt mit H_2O und extrahiert mit CH_2Cl_2 /2-Propanol (8+2): weißes Pulver vom Schmp. ca. 320°C (MeOH/Diisopropylether; Zers.). Ausb. 47.3 g (75%)- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3295 (s), 2890 (s, br; NH, OH), 942 cm^{-1} (s; C=NQH).- MS (200°C): m/z (rel. Int./%) = 212 (56; $\text{M} - \text{H}^+$), 195 (53), 194 (56), 77 (75), 65 (81), 51 (63), 38 (44), 36 (100).- $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 12-10.5 (s, br, 1H, OH (?); aust.), 8.7 (s, br, 3H, $^+\text{NH}_3$ (?); aust.), 7.55-6.70 (m, 9H, arom. H).- $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{OCl}$ (248.7) Ber. C 62.8 H 5.27 N 11.3 Gef. C 64.2 H 5.43 N 11.7.

1-(2-Amino-5-chlor-phenyl)-1-phenyl-methanonoxim (**1c**)

In Anlehnung an Lit.²⁾ werden 50.0 g (0.22 mol) 2-Amino-5-chlorbenzophenon mit 25.0 g (0.36 mol) Hydroxylammoniumchlorid in 500 ml

87proz. EtOH 10 h unter Rückfluß erhitzt. Man engt zur Trockne ein, neutralisiert mit Na_2CO_3 und extrahiert mit CH_2Cl_2 : hellgelbes Pulver vom Schmp. 171°C (Diisopropylether; Lit.²): 164-167°C für die α -Form, 129-132°C für die β -Form). Ausb. 47.6 g (89%).- IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3433$ (s), 3348 (m), 3190 (s, br; NH, OH), 919 cm^{-1} (s; C=N-OH).- MS (140°C): m/z (rel. Int./%) = 248 (6; M^+), 246 (21; M^+), 231 (7), 230 (18), 229 (24), 228 (28), 77 (100), 51 (75).- $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 11.46 (s, 1H, OH; aust.), 7.36 ('s', 5H, C_6H_5), 7.12 (dd, 1H, 4'-H, $^3\text{J} \approx 8$, $^4\text{J} \approx 2$ Hz), 6.85-6.60 (m, 2H, 3'-H, 6'-H), 4.76 (s, 2H, NH_2 ; aust.).- $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}$ (246.7) Ber. C 63.3 H 4.49 N 11.4 Gef. C 63.0 H 4.35 N 11.5.

2-Chlormethyl-4-methyl-chinazolin-3-oxid (6a)

In Anlehnung an Lit.² werden 40.0 g (0.35 mol) Chloracetylchlorid bei 50°C zu 20.0 g (0.13 mol) 1-(2-Aminophenyl)ethanonoxim (**1a**) in 130 ml Eisessig getropft. Nach 10 min Rühren engt man ein und nimmt in CH_2Cl_2 auf. Die org. Phase wird mit H_2O gewaschen und eingeeengt: weißes Pulver vom Schmp. 165°C (CHCl_3). Ausb. 25.4 g (91%).- IR (KBr): $\tilde{\nu} = 1605$ (w; arom. C=C), 1560 (m; C=N), 1495 (m; arom. C=C), 1155 (m), 1145 (s), 1115 cm^{-1} (m; C=N-O).- MS (100°C): m/z (rel. Int./%) = 210 (11; M^+), 208 (31; M^+), 194 (9), 193 (23), 192 (30), 191 (60), 128 (89), 77 (77), 51 (100).- $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 8.20-7.65 (m, 4H arom.), 5.09 (s, 2H, CH_2), 2.80 (s, 3H, CH_3).- $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 ; DEPT-Spektrum): δ (ppm) = 153.66 (C-2), 151.80 (C-8a), 139.71 (C-4), 131.29, 129.79, 129.19 (C-5 - C-7), 123.23 (C-8), 123.94 (C-4a), 41.27 (CH_2), 12.86 (CH_3).- $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}$ (208.6) Ber. C 57.6 H 4.35 N 13.4 Gef. C 57.0 H 4.31 N 13.1.

2-Chlormethyl-4-phenylchinazolin-3-oxid (6b)

Aus 37.3 g (0.15 mol) **1b** · HCl und 42.0 g (0.37 mol) Chloracetylchlorid, wie bei **6a** beschrieben. Weiße Kristalle vom Schmp. 159°C (MeOH; Lit.³): 160-161°C). Ausb. 24.8 g (61%).- IR (KBr): $\tilde{\nu} = 1608$ (w; arom. C=C), 1555 (w; C=N ?), 1180 (s), 1125 cm^{-1} (s; C=N-O).- MS (130°C): m/z (rel. Int./%) = 272 (4; M^+), 271 (6), 270 (8; M^+), 269 (7), 256 (6), 255 (7), 254 (19), 253 (21), 219 (12), 218 (11), 217 (28), 205 (21), 102 (30), 77 (100), 51 (56).- $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 8.15-7.25 (m, 9H arom.), 5.10 (s, 2H, CH_2).- $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 ; APT-Spektrum): δ (ppm) = 154.82 (C-2), 140.58 (C-8a), 131.17, 130.46, 129.82, 128.85 (C-5 - C-7, C-4'), 130.14 (C-2', C-6'), 128.75 (C-3', C-5'), 128.49, 128.41 (C-4, C-1'), 125.14 (C-8), 124.21 (C-4a), 41.23 (CH_2).- $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}$ (270.7) Ber. C 66.6 H 4.10 N 10.4 Gef. C 66.0 H 3.87 N 9.9 Gef. C 65.9 H 3.79 N 10.2.

6-Chlor-2-chlormethyl-4-phenyl-chinazolin-3-oxid (6c)

Aus 34.5 g (0.14 mol) **1c** und 31.0 g (0.27 mol) Chloracetylchlorid, wie bei **6a** beschrieben. Feine gelbe Nadeln vom Schmp. 135°C (MeOH/Diisopropylether; Lit.²): 133-134°C). Ausb. 31.5 g (74%).- IR (KBr): $\tilde{\nu} = 1601$ (m; arom. C=C), 1542 (m; C=N ?), 1475 (s; arom. C=C), 1194 (m), 1155 (s), 1125 cm^{-1} (m; C=N-O).- MS (130°C): m/z (rel. Int./%) = 308 (0.6; M^+), 306 (1; M^+), 304 (2; M^+), 291 (2), 289 (4), 287 (6), 255 (8), 253 (12), 77 (100), 51 (43).- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 8.00 (d, 1H, 8-H, $^3\text{J} \approx 8$ Hz), 7.65 (dd, 1H, 7-H, $^3\text{J} \approx 8$, $^4\text{J} \approx 2$ Hz), 7.60 ('s', 5H, C_6H_5), 7.46 (d, 1H, 5-H, $^4\text{J} \approx 2$ Hz), 5.07 (s, 2H, CH_2).- $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 ; DEPT-Spektrum): δ (ppm) = 154.95 (C-2), 149.82 (C-8a), 138.59 (C-4), 135.90 (C-1'), 131.84, 130.70, 130.32 (C-5, C-7, C-4'), 129.95 (C-2', C-6'), 128.89 (C-3', C-5'), 127.68 (C-6), 124.96 (C-4a), 123.61 (C-8), 41.10 (CH_2).- $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ (305.2) Ber. C 59.0 H 3.30 N 9.2 Gef. C 59.2 H 3.35 N 9.3.

2-(Dimethylamino)methyl-4-methyl-chinazolin-3-oxid (10a)

Aus 1.04 g (5.0 mmol) **6a** in 50 ml MeOH und 10 g methanolischer Dimethylaminlösung. Gelbe Kristalle vom Schmp. 101°C (MeOH/Diiso-

propylether). Ausb. 0.87 g (80%).- IR (KBr): $\tilde{\nu} = 1611$ (w), 1563 (m), 1498 (m; C=N bzw. arom. C=C), 1178 (m), 1139 cm^{-1} (s; C=N-O).- MS (120°C): m/z (rel. Int./%) = 217 (0.4; M^+), 200 (53), 158 (100), 77 (14), 58 (56), 42 (50).- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 8.06 ('d', 1H, 5-H ?, 'J' ≈ 7 Hz), 7.95-7.50 (m, 3H, 6-H - 8-H ?), 4.10 (s, 2H, CH_2), 2.90 (s, 3H, 4- CH_3), 2.56 [s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$].- $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 ; DEPT-Spektrum): δ (ppm) = 155.76 (C-2), 151.18 (C-8a), 139.71 (C-4), 130.84, 129.10, 128.79 (C-5 - C-7), 123.12 (C-4a), 123.06 (C-8), 59.13 (CH_2), 46.16 [$\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 12.80 (2- CH_3).- $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$ (217.3) Ber. C 66.3 H 6.96 N 19.3 Gef. C 66.5 H 6.99 N 19.5.

2-(Dimethylamino)methyl-4-phenyl-chinazolin-3-oxid (10b)

Aus 1.08 g (4.0 mmol) **6b** in 50 ml MeOH und 10 g methanolischer Dimethylaminlösung. Weißes Pulver vom Schmp. 112°C (Diisopropylether). Ausb. 0.90 g (81%).- IR (KBr): $\tilde{\nu} = 1607$ (w), 1554 (w), 1478 (s; C=N bzw. arom. C=C), 1180 (s), 1128 cm^{-1} (s; C=N-O).- MS (140°C): m/z (rel. Int./%) = 262 (39; $\text{M} - \text{OH}$)⁺, 220 (58), 77 (60), 58 (100), 51 (28), 42 (76).- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 8.10 ('d', 1H, 5-H ?, 'J' ≈ 8 Hz), 7.80-7.35 (m, 8H, C_6H_5 , 6-H - 8-H ?), 4.06 (s, 2H, CH_2), 2.53 [s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$].- $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 ; DEPT-Spektrum): δ (ppm) = 156.89 (C-2), 150.25 (C-8a), 140.43 (C-4), 130.71, 130.07, 128.81, 128.70 (C-5 - C-7, C-4'), 129.96 (C-2', C-6'), 129.89 (C-1'), 128.61 (C-3', C-5'), 124.86 (C-8), 123.28 (C-4a), 59.09 (CH_2), 46.20 [$\text{N}(\text{CH}_3)_2$].- $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$ (279.3) Ber. C 73.1 H 6.13 N 15.0 Gef. C 73.0 H 6.01 N 14.9.

6-Chlor-2-(dimethylamino)methyl-4-phenyl-chinazolin-3-oxid (10c)

Aus 1.50 g (4.9 mmol) **6c** in 50 ml MeOH und 15 g methanolischer Dimethylaminlösung. Leicht gelbliche Nadeln vom Schmp. 136°C (Diethylether/Diisopropylether, Lit.⁵): 133-134°C, Lit.⁶): 133-133.5°C). Ausb. 1.50 g (97%).- IR (KBr): $\tilde{\nu} = 1601$ (w), 1550 (w; C=N bzw. arom. C=C), 1179 (s), 1161 cm^{-1} (s; C=N-O).- MS (140°C): m/z (rel. Int./%) = 298 (2; $\text{M} - \text{OH}$)⁺, 296 (7; $\text{M} - \text{OH}$)⁺, 256 (11), 254 (33), 179 (6), 177 (22), 77 (50), 58 (100).- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 8.05 (d, 1H, 8-H, $^3\text{J} \approx 8$ Hz), 7.60-7.35 (m, 7H, C_6H_5 , 5-H, 7-H), 4.07 (s, 2H, CH_2), 2.57 [s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$].- $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 ; DEPT-Spektrum): δ (ppm) = 157.39 (C-2), 149.48 (C-8a), 138.69 (C-4), 134.92 (C-1'), 131.46, 130.46, 130.37 (C-5, C-7, C-4'), 129.90 (C-2', C-6'), 128.89 (C-3', C-5'), 128.30 (C-6), 124.27 (C-4a), 123.47 (C-8), 59.09 (CH_2), 46.24 [$\text{N}(\text{CH}_3)_2$].- $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}$ (313.8) Ber. C 65.1 H 5.14 N 13.4 Gef. C 65.2 H 5.24 N 15.6.

4-Methyl-2-piperidinomethyl-chinazolin-3-oxid (11a)

Aus 0.63 g (3.0 mmol) **6a** in 30 ml MeOH und 2 g (23.5 mmol) Piperidin. Weißes bzw. blaßgelbes Pulver vom Schmp. 122°C (Diisopropylether). Ausb. 0.60 g (77%).- IR (KBr): $\tilde{\nu} = 1609$ (w), 1561 (w; C=N bzw. arom. C=C), 1179 (m), 1168 (m), 1137 (s), 1124 cm^{-1} (m; C=N-O).- MS (110°C): m/z (rel. Int./%) = 258 (0.04; $\text{M} + \text{H}$)⁺, 240 (18), 158 (78), 84 (92), 45 (100).- $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 8.15 - 7.55 (m, 4H arom.), 3.94 (s, 2H, 2- CH_2), 2.75 (s, 3H, CH_3), 2.85-2.40 (m, 4H, 2'- H_2 , 6'- H_2 ; überlagert von DMSO), 1.70-1.30 ('s', 6H, 3'- H_2 - 5'- H_2).- $^{13}\text{C-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$; DEPT-Spektrum): δ (ppm) = 155.34 (C-2), 150.26 (C-8a), 138.14 (C-4), 130.50, 128.74, 128.09 (C-5 - C-7), 123.60 (C-8), 122.97 (C-4a), 57.57 (2- CH_2), 54.12 (C-2', C-6'), 25.52 (C-3', C-5'), 23.81 (C-4'), 12.63 (CH_3).- $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$ (257.3) Ber. C 70.0 H 7.44 N 16.3 Gef. C 69.9 H 7.43 N 16.0.

4-Phenyl-2-piperidinomethyl-chinazolin-3-oxid (11b)

Aus 1.08 g (4.0 mmol) **6b** in 50 ml MeOH und 2 g (23.5 mmol) Piperidin nach allg. Vorschrift. Hellgelbe Kristalle vom Schmp. 115°C (MeOH/Diisopropylether). Ausb. 1.00 g (78%).- IR (KBr): $\tilde{\nu} = 1609$ (w),

1554 (m), 1477 (s; C=N bzw. arom. C=C), 1177 (m), 1128 (m), 1100 cm^{-1} (m; C=N-O).- MS (120°C): m/z (rel. Int./%) = 302 (24; M - OH)⁺, 220 (76), 98 (100), 84 (95), 77 (80), 58 (34), 57 (51), 52 (49), 43 (73), 42 (73).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.06 ('d'), 1H, 8-H ?, 'J' \approx 8 Hz), 7.80-7.35 (m, 8H, C₆H₅, 5-H - 7-H?), 4.14 (s, 2H, 2-CH₂), 2.75 ('t'), 4H, 2''-H₂, 6''-H₂, 'J' \approx 5 Hz), 1.90-1.35 (m, 6H, 3''-H₂ - 5''-H₂).- ¹³C-NMR (CDCl₃; DEPT-Spektrum): δ (ppm) = 156.74 (C-2), 150.24 (C-8a), 140.35 (C-4), 130.62, 130.06, 128.85, 128.76 (C-5 - C-7, C-4'), 129.96 (C-2', C-6'), 128.91 (C-1'), 128.63 (C-3', C-5'), 124.84 (C-8), 123.23 (C-4a), 58.48 (2-CH₂), 55.11 (C-2'', C-6''), 25.81 (C-3'', C-5''), 24.23 (C-4'').- C₂₀H₂₁N₃O (319.4) Ber. C 75.2 H 6.63 N 13.2 Gef. C 74.9 H 6.56 N 13.0.

6-Chlor-4-phenyl-2-piperidinomethyl-chinazolin-3-oxid (11c)

Aus 1.50 g (4.9 mmol) **6c** in 50 ml MeOH und 1.7 g (20.0 mmol) Piperidin nach allg. Vorschrift. Sehr feine weiße Kristalle vom Schmp. 147°C (MeOH/Diethylether; Lit.⁶): 140.5-142.5°C). Ausb. 1.74 g (quant.).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1605 (m), 1548 (m; C=N bzw. arom. C=C), 1199 (m), 1159 (s), 1108 cm^{-1} (s; C=N-O).- MS (150°C): m/z (rel. Int./%) = 338 (0.6; M - OH)⁺, 336 (2; M - OH)⁺, 256 (6), 254 (21), 179 (2), 177 (8), 98 (8), 84 (100), 77 (39), 58 (24), 57 (26).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.00 (d, 1H, 8-H, ³J \approx 8 Hz), 7.70-7.45 (m, 6H, C₆H₅, 7-H), 7.40 (d, 1H, 5-H, ⁴J \approx 3 Hz), 4.10 (s, 2H, 2-CH₂), 2.75 ('t'), 4H, 2''-H₂, 6''-H₂, 'J' \approx 6 Hz), 1.90-1.30 (m, 6H, 3''-H₂ - 5''-H₂).- ¹³C-NMR (CDCl₃; APT-Spektrum): δ (ppm) = 157.42 (C-2), 149.38 (C-8a), 138.58 (C-4), 134.86 (C-1'), 131.28, 130.5 (2*) [C-5, C-7, C-4'], 129.98 (C-2', C-6'), 128.91 (C-3', C-5'), 128.42 (C-6), 124.31 (C-4a), 123.46 (C-8), 58.45 (2-CH₂), 55.20 (C-2'', C-6''), 25.90 (C-3'', C-5''), 24.27 (C-4'').- C₂₀H₂₀ClN₃O (353.9) Ber. C 67.9 H 5.70 N 11.9 Gef. C 68.0 H 5.61 N 11.8.

4-Methyl-2-(phenylamino)methyl-chinazolin-3-oxid (12a)

Aus 1.04 g (5.0 mmol) **6a** in 50 ml MeOH und 1.40 g (15.0 mmol) Anilin nach allg. Vorschrift. Goldgelbe Kristalle vom Schmp. 195°C (MeOH). Ausb. 0.80 g (60%).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3407 (s; NH), 1602 (s), 1509 (s; arom. C=C), 1178 (m), 1135 cm^{-1} (s; C=N-O).- MS (150°C): m/z (rel. Int./%) = 248 (100; M - OH)⁺, 220 (21), 145 (63), 128 (42), 104 (42).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.10-7.55 (m, 4H), 7.32-7.10 (m, 2H; überlagert von CHCl₃), 6.92-6.60 (m, 3H arom.), 4.84 (s, 2H, CH₂), 2.91 (s, 3H, CH₃), 2.5-1? (br, 1H, NH; aust.).- ¹³C-NMR (CDCl₃; DEPT-Spektrum): δ (ppm) = 154.95 (C-2), 151.26 (C-8a), 147.21 (C-1'), 139.31 (C-4), 130.99, 128.84, 128.50 (C-5 - C-7), 129.17 (C-3', C-5'), 123.12 (C-4a), 123.12 (C-8), 117.67 (C-4'), 113.22 (C-2', C-6'), 44.60 (CH₂), 12.64 (CH₃).- C₁₆H₁₅N₃O (265.3) Ber. C 72.4 H 5.70 N 15.8 Gef. C 71.9 H 5.56 N 15.8.

6-Chlor-4-phenyl-2-(phenylamino)methyl-chinazolin-3-oxid (12c)

Aus 1.50 g (4.9 mmol) **6c** in 50 ml MeOH und 1.40 g (15.0 mmol) Anilin nach allg. Vorschrift. Gelbes Pulver vom Schmp. 188°C (MeOH). Ausb. 1.15 g (65%).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3411 (m; NH), 1601 (s), 1510 (s; arom. C=C), 1201 (m), 1165 (s), 1124 (m), 1103 cm^{-1} (m; C=N-O).- MS (180°C): m/z (rel. Int./%) = 344 (0.3; M - OH, ³⁵Cl), 255 (0.3), 253 (0.5), 93 (100), 77 (26), 66 (62), 65 (33), 51 (22).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.01 (d, 1H, 8-H, ³J = 8.7 Hz), 7.75 (dd, 1H, 7-H, ³J = 8.7, ⁴J = 2.1 Hz), 7.60 ('s'), 6H, 4-C₆H₅, NH; davon 1H aust.), 7.47 (d, 1H, 5-H, ⁴J = 2.1 Hz), 7.30-7.05 [m, 2H, 3-H, 5-H (N-C₆H₅)], 6.95-6.55 [m, 3H, 2-H, 4-H, 6-H (N-C₆H₅)], 4.84 (s, 2H, CH₂).- ¹³C-NMR (CDCl₃; DEPT-Spektrum): δ (ppm) = 156.71 (C-2), 149.74 (C-8a), 147.29 [C-1 (N-C₆H₅)], 138.55 (C-4), 135.23 [C-1 (4-C₆H₅)], 131.80, 130.72 (C-5, C-7, C-4'), 129.99, 129.36, 129.01 [C-3, C-5; C-2, C-6 (N-C₆H₅)], C-3, C-5 (4-C₆H₅)], 128.00 (C-6), 124.50 (C-4a), 123.73 (C-8), 117.99 [C-4 (N-C₆H₅)], 113.45 [C-2, C-6 (N-C₆H₅)], 44.95 (CH₂).- C₂₁H₁₆ClN₃O (361.8) Ber. C 69.7 H 4.46 N 11.6 Gef. C 69.6 H 4.43 N 11.7.

6-Chlor-2-[(N-methyl-phenylamino)methyl-4-phenyl-chinazolin-3-oxid (13c)

Aus 1.50 g (4.9 mmol) **6c** in 50 ml MeOH und 1.60 g (15.0 mmol) N-Methylanilin nach allg. Vorschrift. Feine gelbe Nadeln vom Schmp. 137°C (MeOH/Diisopropylether). Ausb. 1.40 g (76%).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1598 (s), 1501 (s; arom. C=C), 1154 (s), 1125 cm^{-1} (m; C=N-O).- MS (140°C): m/z (rel. Int./%) = 358 (0.4; M - OH, ³⁵Cl), 256 (7), 254 (22), 77 (100), 51 (38), 44 (41).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.85 (d, 1H, 8-H, ³J = 8.7 Hz), 7.70-7.05 [m, 9H, 5-H, 7-H, 4-C₆H₅, 3-H, 5-H (N-C₆H₅)], 6.90-6.55 [m, 3H, 2-H, 4-H, 6-H (N-C₆H₅)], 5.09 (s, 2H, CH₂), 3.26 (s, 3H, CH₃).- ¹³C-NMR (CDCl₃; APT-Spektrum): δ (ppm) = 156.91 (C-2), 149.61, 149.41 [C-8a, C-1 (N-C₆H₅)], 138.76 (C-4), 135.04 [C-1 (4-C₆H₅)], 131.33, 130.50 [C-4 (4-C₆H₅), C-5/C-7], 129.98, 129.09, 128.96 [C-2, C-3; C-5, C-6 (4-C₆H₅), C-3, C-5 (N-C₆H₅)], 128.32 (C-6), 124.55 (C-4a), 123.44 (C-8), 116.85 [C-4 (N-C₆H₅)], 112.54 [C-2, C-6 (N-C₆H₅)], 53.32 (CH₂), 39.42 (CH₃).- C₂₂H₁₈ClN₃O (375.9) Ber. C 70.3 H 4.83 N 11.2 Gef. C 70.2 H 4.81 N 11.1.

2-Amino-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-4-oxid (16b)

Aus 1.08 g (4.0 mmol) **6b**, gelöst in 50 ml MeOH, und 20 g methanolischer NH₃-Lösung nach allg. Vorschrift. Weißes Pulver vom Schmp. 249°C (MeOH/Diisopropylether; Zers.). Ausb. 0.65 g (65%).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3180 (s, br), 3100 (s, br; NH), 1645 (s), 1614 (s), 1590 (s; C=N bzw. arom. C=C), 1170 (m), 1121 cm^{-1} (m; C=N-O).- MS (220°C): m/z (rel. Int./%) = 251 (37; M⁺), 250 (27), 234 (71), 205 (46), 77 (100), 51 (60).- ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 7.65-6.95 (m, 9H, 7 arom. H, NH₂; davon 2H aust.), 6.95-6.70 (m, 2H arom.), 4.35 (s, br, 2H, CH₂).- ¹³C-NMR ([D₆]DMSO; DEPT-Spektrum): δ (ppm) = 153.21 (C-2), 148.68 (C-9a), 141.40 (C-5), 133.94 (C-1'), 130.54 (C-2', C-6'), 130.39, 128.94, 128.79, 125.88 (C-6 - C-8, C-4'), 127.70 (C-3', C-5'), 120.72 (C-9), 124.78 (C-5a), 64.01 (C-3).- C₁₅H₁₃N₃O (251.3) Ber. C 71.7 H 5.21 N 16.7 Gef. C 72.0 H 5.12 N 16.7.

2-Amino-7-chlor-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-4-oxid (16c)

Aus 1.50 g (4.9 mmol) **6c**, gelöst in 50 ml MeOH, und 15 g methanolischer NH₃-Lösung nach allg. Vorschrift. Hellbraunes Pulver vom Schmp. 270°C (MeOH; Lit.³): 234-235°C). Ausb. 1.35 g (96%).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3230 (s, br), 3110 (s, br), 2772 (w; NH), 1662 (s), 1610 (s), 1586 (s), 1550 (w; C=N bzw. arom. C=C), 1168 (m), 1153 (m), 1123 cm^{-1} (m; C=N-O).- MS (220°C): m/z (rel. Int./%) = 287 (2; M⁺), 285 (8; M⁺), 271 (5), 270 (12), 269 (17), 268 (25), 77 (100), 51 (77).- ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 7.6-7.3 (br., 2H, NH₂; aust.), 7.5-7.3 ('s'), 5H, C₆H₅, 7.36 (dd, 1H, 8-H, ³J \approx 8, ⁴J \approx 2 Hz), 7.11 (d, 1H, 9-H, ³J \approx 8 Hz), 6.77 (d, 1H, 6-H, ⁴J \approx 2 Hz), 4.37 ('s'), br, 2H, CH₂).- C₁₅H₁₂ClN₃O (285.7) Ber. C 63.1 H 4.23 N 14.7 Gef. C 62.6 H 4.61 N 13.8 Gef. C 63.2 H 4.72 N 14.0.

2-Methylamino-5-methyl-3H-1,4-benzodiazepin-4-oxid-Hydrochlorid (17a · HCl)

Aus 0.83 g (4.0 mmol) **6a**, gelöst in 30 ml MeOH, und 10 g methanolischer Methylaminlösung nach allg. Vorschrift. Die eingeengte org. Phase wird in MeOH aufgenommen, man leitet HCl ein: gelbes Pulver vom Schmp. ca. 210°C (MeOH/Diisopropylether; Zers.). Ausb. 0.34 g (36%).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3400 (m, br), 2927 (s, br), 2767 (s, br), 2699 (s, br), 2399 (m, br; NH), 1608 (s), 1501 cm^{-1} (s; arom. C=C).- MS (200°C): m/z (rel. Int./%) = 204 (0.7; M⁺), 186 (40), 158 (50), 77 (20), 44 (100), 38 (20), 36 (100).- ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 9.5 ['s'], 2H, ⁺NH₂-CH₃; aust.), 8.30-8.05 (m, 1H), 8.05-7.65 (m, 3H arom.), 4.61 (t, 2H, CH₂, ³J = 6.3 Hz; nach D₂O-Aust. s), 2.85 (s, 3H, 5-CH₃), 2.80 (t, 3H, N-CH₃, ³J = 6.3 Hz; nach D₂O-Aust. s).- C₁₁H₁₄N₃OCl (239.7) Ber. C 55.1 H 5.89 N 17.5 Gef. C 48.7 H 5.59 N 14.8 Gef. C 49.2 H 5.57 N 15.0.

2-Methylamino-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-4-oxid (17b)

Aus 1.08 g (4.0 mmol) **6b**, gelöst in 50 ml MeOH, und 10 g methanolischer Methylaminlösung nach allg. Vorschrift. Schwach gelbliches Pulver vom Schmp. 188°C (MeOH/Diisopropylether; Lit.⁴⁾: 216-218°C). Ausb. 0.40 g (38%).- IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3246 (m), 3060 (m; NH), 1624 (vs; C=N ?), 1593 (vs), 1492 (w; arom. C=C), 1168 cm^{-1} (s; C=N-O).- MS (170°C): m/z (rel. Int./%) = 265 (13; M⁺), 248 (65), 98 (100), 77 (82), 51 (47), 44 (54).- ¹H-NMR (CDCl₃, 80 MHz): δ (ppm) = 7.75-7.10 (m, 8H, 7 arom. H, NH; davon 1 H aust.), 7.05-6.70 (m, 2H arom.), 4.72 ('s', br, 1H, 3-H_A), 4.21 ('s', br, 1H, 3-H_B), 2.85 (d, 3H, CH₃, ³J = 6 Hz; nach D₂O-Aust. s).- ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ (ppm) = 7.70-7.60 (m, 2H arom.), 7.60-7.10 (m, 6H, arom. H, NH; davon 1H aust.), 7.05-6.85 (m, 2H arom.), 4.85/4.15 (dd, 2H, 3-H₂, ²J = 10 Hz; verbreitetes AB-System), 2.86 (d, 3H, CH₃, ³J = 4.6 Hz; nach D₂O-Aust. s).- ¹³C-NMR (CDCl₃; APT-Spektrum): δ (ppm) = 152.73 (C-2), 149.87 (C-9a), 145.65 (C-5), 133.48 (C-1'), 131.19 (C-2', C-6'), 131.19 (?), 130.09, 129.69, 126.87 (C-6 - C-8, C-4'), 121.19 (C-9), 127.98 (C-3', C-5'), 124.71 (C-5a), 64.00 (C-3), 28.53 (CH₃).- C₁₆H₁₅N₃O (265.3) Ber. C 72.4 H 5.70 N 15.8 Gef. C 72.2 H 5.78 N 15.7.

Literatur

- 1 M. Busch, F. Strätz, B. Eckardt, *J. Prakt. Chem.* **1938**, 258, 1-39.
- 2 L. H. Sternbach, S. Kaiser, E. Reeder, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 475-480.
- 3 L. H. Sternbach, E. Reeder, O. Keller, W. Metlesics, *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 4488-4497.
- 4 S. C. Bell, C. Gochman, S. J. Childress, *J. Med. Chem.* **1962**, 5, 63-68.
- 5 L. H. Sternbach, E. Reeder, *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 1111-1118.
- 6 S. Farber, H. M. Wuest, R. I. Meltzer, *J. Med. Chem.* **1964**, 7, 235-237.
- 7 H. Möhrle, D. Schittenhelm, P. Gundlach, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1972**, 305, 108-112.
- 8 C. Herrstadt, D. Mootz, H. Wunderlich, H. Möhrle, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1979**, 735-740.
- 9 W. Bley, P. Nuhn, G. Benndorf, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1968**, 301, 444-451.
- 10 K.-A. Kovar, D. Linden, E. Breitmaier, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1983**, 316, 834-844.
- 11 M. Hesse, H. Meier, B. Zech, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, 2. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart **1984**, S. 172.
- 12 H. O. Kalinowski, S. Berger, S. Braun, ¹³C-NMR-Spektroskopie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1984**, S. 95.
- 13 K. Fukui, *Fortschr. Chem. Forsch.* **1970**, 15, 1-85.
- 14 R. F. Hudson, *Angew. Chem.* **1973**, 85, 63-84.
- 15 L. Salem, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 543-552.
- 16 G. Klopman, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 223-234.
- 17 J. Lessel, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1993**, 326, 383-389.
- 18 I. Fleming, *Grenzorbitale und Reaktionen organischer Verbindungen*, VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, **1990**, S. 45.
- 19 R. S. Mulliken, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 4493-4503.
- 20 K. N. Houk, J. Sims, C. R. Watts, L. J. Luskus, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 7301-7315.
- 21 R. F. Hudson, *Angew. Chem.* **1973**, 85, 63-84.

[Ph135]