

Heterocyclensynthesen mit 5-Phenyl-isoxazoliumsalzen, 3. Mitt.: Synthese von Pyrrolo[1,2-a]chinazolin-5-onen

Hans-Georg Henning* und Hanka Haber

Fachgruppe Organische Synthese, Sektion Chemie,
Humboldt-Universität zu Berlin, DDR-1040 Berlin,
Deutsche Demokratische Republik

(Eingegangen 25. Januar 1988. Angenommen 21. März 1988)

*Syntheses of Heterocycles with 5-Phenyl-isoxazolium Salts,
III. Synthesis of Pyrrolo[1,2-a]quinazolin-5-ones*

Refluxing of ethanol-acetic acid solutions of N-aroyle-N-methyl-benzoylacetamides **3** causes elimination of acetophenone and generation of N(1)-substituted N(3)-methyl-1*H*,3*H*-quinazoline-2,4-diones **5**. In contrast, at room temperature in acetonitrile **3** eliminate water yielding 2-benzoylmethylene-quinazolinones **4**, which at 60 °C cyclize to pyrrolo[1,2-a]quinazolin-5-ones **6**. The transformation **4** → **6** may be explained in terms of a "normal" Knorr reaction. A "anomalous" Knorr reaction was observed in the case of the more rigid **4d** leading to a mixture of diastereomere **7d cis** and **7d trans** in kinetically controlled reaction. Favoured by intramolecular hydrogen bonding **7d cis** converts to the thermodynamically more stable **6d** by warming of the ethanolic solution for 3 hours.

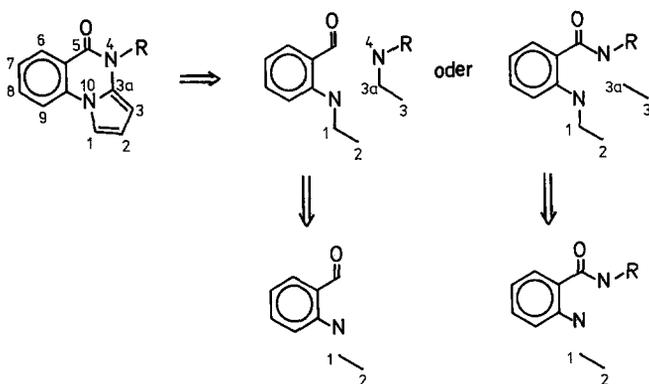
(*Keywords: Isoxazolium salts; N-Aroyle-N-methyl-benzoylacetamides; Quinazoline-2,4-diones; 2-Benzoylmethylene-quinazolin-5-ones; Pyrrolo[1,2-a]quinazolin-5-ones; Knorr reaction*)

Einleitung

Die bekannten Synthesen der pharmakologisch interessanten [1]Pyrrolo[1,2-a]chinazolin-5-one gehen von Anthranilsäuremethylester [2, 3] oder -amid [4—6] aus, die zunächst durch Alkylierung der 2-Aminogruppe mit α -Hydroxy- [2, 5] oder α -Halogen-carbonylverbindungen [6] mit der Bausteingruppe C(1)—C(2) des Endprodukts versehen werden. Anschließend erfolgt der Ringschluß durch Einfügen eines „Zwischenstückes“ C(3)—C(3a)—N(4) oder C(3)—C(3a), das z. B. aus Malodinitril [2] oder Malonesterchlorid [6] stammen kann (vgl. auch die retrosynthetische Analyse im Schema 1). Varianten sehen vor, durch Kombination

dieser beiden Aufbauschritte zu einer Eintopfreaktion zu gelangen (z. B. [3], vgl. auch [4]). Im Gegensatz zu anderen Autoren, die auf diese Weise die Isolierung von Zwischenprodukten zu vermeiden suchen, geben *Ozaki et al.* [6] das aus 2-Methoxycarbonylmethylamino-benzamid und Malonsäure-ethylester-chlorid erhaltene 1-Methoxy-carbonylmethylen-chinazolin-4-on als Vorstufe für die in 62.9% Ausbeute erfolgende Cyclisierung (28 Stunden Rückfluß in Xylen) zum 3-Ethoxycarbonyl-pyrrolo-[1,2-a]chinazolin-2,5-dion an.

Schema 1. Retrosynthetische Analyse der Pyrrolo[1,2-a]chinazolin-5-one



Wir teilten vor einiger Zeit mit [7, 8], daß die Reaktion von 5-Phenylisoxazolium-methosulfat (2) mit N-substituierten Anthranilsäuren 1 in guten Ausbeuten zu N-Acyl-N-methylbenzoylacetamiden 3 führt, die in einigen Fällen spontan zu 2-Phenacyliden-chinazolin-4-onen 4 cyclisieren. Wir stellten uns nun die Aufgabe, durch geeignete Variation des N-Acylsubstituenten in 3 die Synthese über die 4-Stufe hinweg bis zu Pyrrolo[1,2-a]chinazolin-5-onen 6 zu führen.

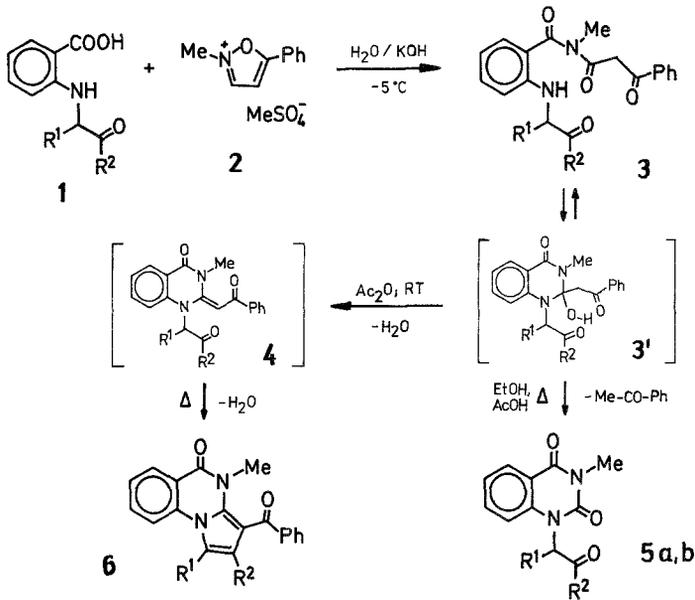
Ergebnisse und Diskussion

Reaktionsverhalten von N-Aroyl-N-methyl-benzoylacetamiden 3

Die gut zugänglichen N-Carbonylalkyl-substituierten Anthranilsäuren 1 [9—11] reagieren mit 2 bei -5°C in durchschnittlich 86% Ausbeute zu N-Aroyl-N-methyl-benzoylacetamiden 3 [7]. Wie an den Beispielen 3a, b gezeigt wird, gehen diese Verbindungen nach 3 Stunden Rückflußerhitzen in Ethanol/Essigsäure unter Eliminierung von Acetophenon in N(1)-substituierte N(3)-Methyl-1*H*,3*H*-chinazolin-2,4-dione 5 über. Läßt man dagegen Lösungen der 3 in Acetanhydrid mehrere

Stunden bei Raumtemperatur stehen und erwärmt dann noch eine Stunde auf 60 °C, so kristallisieren direkt die Pyrrolo[1,2-a]chinazolin-5-one **6** aus (Schema 2).

Schema 2. Bildung und thermisches Verhalten der N-Acyl-N-methyl-benzoyl-acetamide **3**



Diese Synthese der **6** ordnet sich gemäß Schema 1 in die von der Anthranilsäure ausgehenden bekannten Methoden ein. Neu ist, daß Anthranilsäure vorher weder verestert noch in das primäre Amid überführt werden muß und daß das „Zwischenstück“ C(3)—C(3a)—N(4)-R, aus **2** gewonnen [7, 8], direkt mit der Carboxylgruppe der N-substituierten Anthranilsäure reagiert. Die Intermediate **3** können isoliert [8] oder aber direkt weiterbehandelt werden, wobei die Zielprodukte **6** unter relativ schonenden Bedingungen in guten Über-alles-Ausbeuten entstehen.

Wie das Schema 2 zeigt, kann das als Zwischenstufe **3'** angenommene cyclische Halbaminal in **4** oder aber in **5** übergehen. **3'** ist in sterischer und elektronischer Hinsicht destabilisiert. Beide Einschränkungen werden durch Eliminierung eines der beiden Substituenten an C(2) des Chinazolinringes überwunden.

Der Übergang von **3'** nach **5** unter Eliminierung von Acetophenon ist sterisch anspruchsvoll, da er die Orientierung der OH-Gruppe auf das Carbonylsauerstoffatom des Phenacylsubstituenten in einem cyclischen

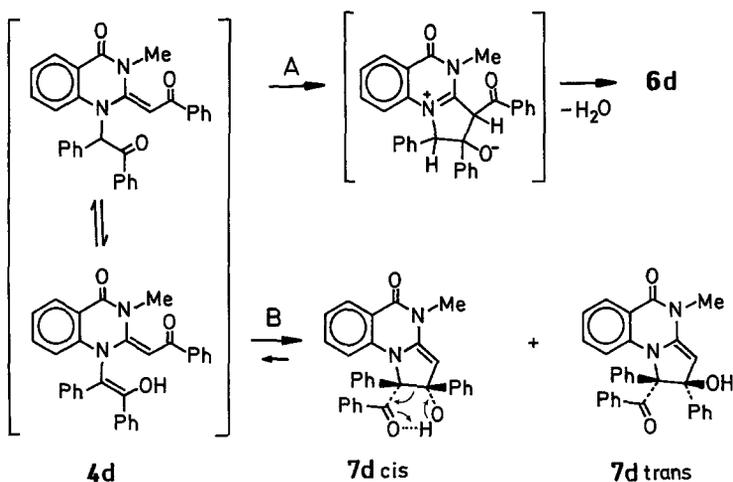
Übergangszustand erfordert. Es ist interessant, daß die Bildung von **5** durch Thermolyse aus **3** bzw. **3'** im Falle der N(1)-Substituenten H, CH₃ oder C₆H₅ nicht auftritt [8]. In diesen Fällen wird auch in Ethanol/Eisessig lediglich die Eliminierung von Wasser beobachtet. Man darf daher annehmen, daß, wie in Schema 2 angedeutet, in **3'** eine Lockerung des OH-Protons durch eine Wasserstoffbrückenbeziehung zu den Carbonylgruppen der Substituenten an N(1) und C(2) stattfindet.

Einfacher gestaltet sich in Gegenwart von Acetanhydrid die Eliminierung von Wasser (Reaktion **3'** → **4**). Sie erfolgt bereits beim Stehen der Ansätze bei Raumtemperatur.

Pyrrolo[1,2-a]chinazolinone **6** und **7**

Es ist bekannt, daß N-Carbonylalkyl-substituierte Enaminone $R^2\text{-CO-CH}_2\text{-NR}^3\text{-CR}^4\text{=CH-CO-R}^5$ prinzipiell zwei Cyclisierungsmöglichkeiten zum Pyrrol haben (Näheres in [12]). Normalerweise (Weg A im Schema 3) reagiert die Enaminseite als Donor mit der R²-benachbarten Carbonylgruppe. Dies wird auch beim **4** → **6**-Übergang gefunden. Es läßt sich aber *a priori* nicht ausschließen, daß die N-benachbarte Methylengruppe einen nucleophilen Angriff auf die Carbonylgruppe des Enaminonteils ausführt (Weg B) und somit im Fall **4** Anlaß zur Bildung von Verbindungen des Typs **7** gibt.

Schema 3. Bildung unterschiedlicher Pyrrolo[1,2-a]chinazoline (**6d** und **7d**) aus 2-Phenacyliden-chinazolinon (**4d**)



Eine deutliche Abgrenzung der Bildungsreaktionen für **6** und **7** sollte sich durch den massenspektrometrischen Nachweis der Benzoylfragmente 105 ($C_6H_5-CO^+$) in **6c** bzw. 123 ($p-F-C_6H_4-CO^+$) in **7c** herbeiführen lassen. Im entsprechenden Experiment bildet sich aus **4c** in Acetanhydrid ein einheitliches Produkt in einer Reinausbeute von 81%. Diese Verbindung liefert im Massenspektrum ein Fragment $m/e = 105$ (43% rel. Int.), jedoch kein Signal für $m/e = 123$. **4c** reagiert demnach ganz überwiegend gemäß Weg A.

Geht man von **3b** durch Ersatz von $R^1 = H$ durch $R^1 = C_6H_5$ auf **3d** über, so kann man mit einer Veränderung der CH-Acidität und der sterischen Beweglichkeit des N(1)-Substituenten rechnen (vgl. [13]). Es stellte sich die Frage, ob diese Maßnahme eine Reaktionsmöglichkeit entsprechend Weg B eröffnet. Die nach der Umsetzung von **3d** in Acetanhydrid isolierte farblose kristalline Substanz unterscheidet sich signifikant von den Pyrrolo[1,2-a]chinazolinonen **6a, b, c**. Neben dem höheren Schmelzpunkt und dem veränderten R_f -Wert im Dünnschichtchromatogramm sprechen vor allem die UV- und IR-spektroskopischen Befunde für das Vorliegen eines Produkts **7d**.

Die für das entsprechende Pyrrolochinazolinon **6d** aufgrund der Enaminonstruktur zu erwartende langwellige Absorption bei ca. 360 nm fehlt. Dafür ist eine intensive breite Bande bei 240 nm zu beobachten.

Das Auftreten von zwei Carbonylbanden (1695 und 1670 cm^{-1}) im IR-Spektrum deutet auf das Vorliegen eines Diastereomerenmischtes **7d trans*** und **7d cis** hin, wobei die zu kleineren Wellenzahlen verschobene Valenzschwingungsbande der wasserstoffverbrückten Carbonylgruppe in **7d cis** zuzuordnen ist.

Im 1H -NMR-Spektrum des Produkts treten für die N- CH_3 -Gruppe bei $\delta = 2.73$ und 2.75 ppm zwei Signale annähernd gleicher Intensität auf. Damit wird das Vorliegen eines Diastereomerenpaares **7d trans** und **7d cis** (ungefähre Zusammensetzung 1 : 1) bestätigt.

7d ist thermisch wenig stabil. Beim Erwärmen einer alkoholischen Lösung tritt bereits nach kurzer Zeit eine starke Gelbfärbung auf. Nach ca. drei Stunden überwiegt im Dünnschichtchromatogramm eine neue Verbindung, deren R_f -Wert im Bereich der Pyrrolochinazolinone **6a, b, c** liegt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie an Aluminiumoxid und Umkristallisation erweist sich die neue Verbindung laut UV, IR, 1H -NMR und MS als **6d**.

Die thermische Umwandlung von **7d** in **6d** läßt sich mit Hilfe der Extinktionsmessung bei $\lambda = 365$ nm in Aceton sehr gut quantitativ verfolgen. Erwärmt man eine 10^{-4} -molare Lösung von **7d** in Aceton, so erhält man den in Abb. 1 angegebenen Kurvenverlauf. Es wird deutlich,

* Die *cis/trans*-Angabe bezieht sich auf die relative Position von R^2-CO und OH an C(1) und C(2) in **7** (s. Schema 3).

daß die Umlagerung nach drei Stunden beendet ist. Die zu diesem Zeitpunkt erreichte **6d**-Ausbeute von 46% wird nicht überschritten.

Die bevorzugte Entstehung von **6** oder **7** aus **4** wird offensichtlich durch sterische Einflüsse und auch durch das Nucleophilie/Elektrophilie-Verhältnis in den beiden Substituenten an N(1) und C(2) des Chinazolions **4** entschieden. In den 2-Alkyliden-chinazolin-4-onen **4** ist der Enaminoncharakter sehr stark ausgeprägt*. Dies ist sicherlich auf die Aromatisierungstendenz des Pyrimidonringes, d. h. auf einen besonders von N(1) in die Seitenkette hineinwirkenden Elektronenschub zurückzuführen. Der Reaktionsverlauf A im Sinne einer „normalen“ *Knorr*-Synthese [12] ist die Folge. Ein Desylsubstituent an diesem Stickstoffatom ändert diese Bedingungen, wie erwartet, erheblich. Die N(1)-benachbarte CH-Gruppe ist bei ausreichender CH-Acidität in einem Ablauf gemäß B sterisch günstiger für den intramolekularen Ringschluß erreichbar als die benachbarte Carbonylgruppe, die erst bei verlängerter Reaktionsdauer gemäß A zum Zuge kommt. Es liegt die Vermutung nahe,

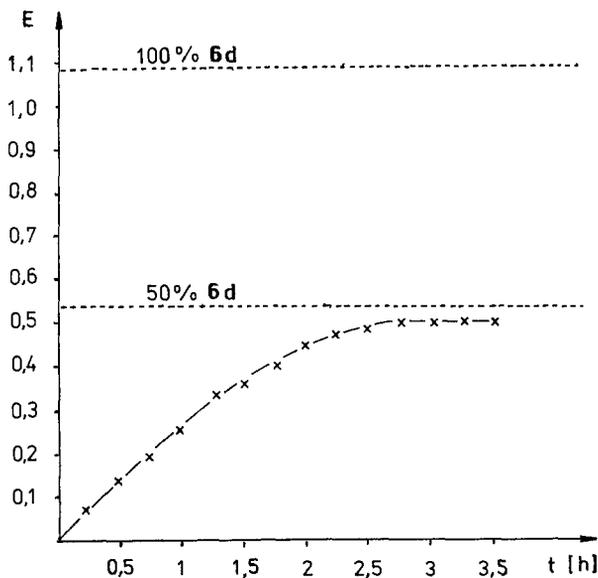


Abb. 1. Zeitabhängige UV-spektroskopische Verfolgung der thermischen Retroaldolreaktion **7d** → **6d**

$$c = \frac{E_{365}}{d \cdot \varepsilon} = \frac{E_{365}}{3573} \text{ mol l}^{-1} \text{ (bei } d = 1 \text{ cm)}$$

* Vgl. mit der photochemischen oxidativen Spaltung [8], eine für Enamine typische Reaktion.

daß besonders die veränderten sterischen Verhältnisse die kinetisch kontrollierte Bildung von **7d** begünstigen*, das sich erst im weiteren Reaktionsverlauf durch Retroaldoladdition zu **4d** und anschließende erneute Cyclisierung in das thermodynamisch stabilere **6d** umlagert.

Die nichtkatalysierte Retroaldolreaktion **7d** → **4d** setzt einen leicht erfolgenden Platzwechsel des OH-Protons in **7d** voraus. Dieser ist, wie im Schema 3 angedeutet, nur im Diastereomeren **7d cis**, das eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung ausbilden kann, möglich. Erwärmt man das Diastereomeregemisch **7d cis** und **7d trans** (1 : 1) mehrere Stunden in Ethanol oder Aceton, so kann **6d** daher nur in maximal 50% Ausbeute entstehen. Das experimentelle Ergebnis (Abb. 1) bestätigt diese Aussage nachdrücklich.

Experimenteller Teil

Schmp.: Mikro-Schmelzpunktgerät nach *Boetius* (Küstners Nachf.). IR-Spektren: Perkin-Elmer IR 580. UV-Spektren: Hitachi 556. Massenspektren: Varian MAT CH-6.

N-(2-Methoxycarbonylmethylamino-benzoyl)-*N*-methyl-benzoylacetamid (**3a**)

4 g (14.7 mmol) *N*-Methyl-5-phenyl-isoxazolium-methosulfat **2** werden in 3 ml Wasser gelöst und sofort zu einer filtrierten wäbr. Lösung von 4.6 g (22 mmol) *N*-Methoxycarbonylmethylanthranilsäure und 1.3 g (22 mmol) KOH bei -5°C gegeben. Nach ca. 1 h fällt ein farbloser Feststoff aus. Man saugt ab, wäscht das Produkt mehrmals mit einer verd. wäbr. K_2CO_3 -Lösung und anschließend mit Wasser. Ausb. 5 g (91%); Schmp. 115–120°C.

IR (KBr): 1745, 1720, 1660, 1620, 1580, 1520 cm^{-1} .

N-(2-Phenacylamino-benzoyl)-*N*-methyl-benzoylacetamid (**3b**)

Man löst 1.3 g (22 mmol) KOH in 100 ml Wasser und tropft die Lösung bei max. 5°C zu einer Suspension von 5.6 g (22 mmol) *N*-Phenacyl-anthranilsäure in 30 ml Wasser. Anschließend wird filtriert und das Filtrat bei -5°C mit einer Lösung von 4 g (14.7 mmol) **2** in 3 ml Wasser vereinigt. Nach kurzer Zeit bildet sich ein gelbes Öl, das in ca. 1 h zu einem Feststoff kristallisiert. Es wird abgesaugt und durch schnelles Umfällen aus Methanol/Wasser bei 30°C gereinigt. Ausb. 5.4 g (89%); Schmp. 165–170°C.

IR (KBr): 1695, 1675, 1630, 1610, 1580, 1520, 1450 cm^{-1} .

N-[2-(4'-Fluor-phenacylamino)benzoyl]-*N*-methyl-benzoylacetamid (**3c**)

Analog **3b** durch Reaktion von 4 g (14.7 mmol) **2** mit 1.3 g (22 mmol) KOH und 6 g (22 mmol) *p*-Fluorphenacyl-anthranilsäure in 120 ml Wasser. Ausb. 4.4 g (72%); Schmp. 125–130°C.

IR (KBr): 1695, 1680, 1640, 1580, 1520, 1450, 1420 cm^{-1} .

* Vgl. die überwiegend elektronisch (a) bzw. sterisch (b) beeinflusste Abstufung der pK_a -Werte (DMSO, 25°C) bei (a) $\text{C}_6\text{H}_5\text{—CHR—COOC}_2\text{H}_5$, $R=\text{H}$: pK_a 23.3, $R=\text{C}_6\text{H}_5$: pK_a 22.3 [13a]; (b) $\text{C}_6\text{H}_5\text{—CHR—CO—C}_6\text{H}_5$, $R=\text{H}$: pK_a 17.7; $R=\text{C}_6\text{H}_5$: pK_a 18.7 [13b].

N-(2-Desylamino-benzoyl)-*N*-methyl-benzoylacetamid (**3d**)

Analog **3b** durch Reaktion von 4 g (14.7 mmol) **2** mit 1.3 g (22 mmol) KOH und 7.3 g (22 mmol) *N*-Desyl-anthranilsäure in 200 ml Wasser bei -5°C . Das Produkt fällt sofort aus. Es wird abgesaugt und mehrmals mit einer wäßr. K_2CO_3 -Lösung gewaschen. Ausb. 6.1 g (90%); Schmp. $95\text{--}98^{\circ}\text{C}$.

IR (KBr): 1 680, 1 650, 1 620, 1 580, 1 520, 1 420 cm^{-1} .

1-Methoxycarbonylmethyl-3-methyl-1*H*,3*H*-chinazolin-2,4-dion (**5a**)

5 g (13.6 mmol) **3a** werden in ca. 200 ml Ethanol bei 40°C gelöst. Man tropft 10 ml Essigsäure zu, filtriert die Lösung und erhitzt das Filtrat 2 h auf dem Wasserbad. Beim Abkühlen kristallisiert **5a** aus. Ausb. 1.4 g (42%); Schmp. $158\text{--}159^{\circ}\text{C}$.

IR (KBr): 1 740, 1 710, 1 656, 1 612, 1 490, 1 430, 1 210 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 3.4$ (s, 3 H), 3.7 (s, 3 H), 4.75 (s, 2 H), 6.77—6.87 (d, 1 H), 7.0—7.2 (m, 1 H), 7.3—7.6 (m, 1 H), 8.0—8.15 (d, 1 H) ppm.

MS: m/e (%) = 248 (25), 216 (10.8), 189 (16), 133 (8.3), 132 (100), 131 (2.5), 105 (5.8), 104 (2.5), 77 (19.1).

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$ (248.2). Ber. C 58.06 H 4.87 N 11.29.

Gef. C 58.49 H 5.04 N 10.94.

3-Methyl-1-phenacyl-1*H*,3*H*-chinazolin-2,4-dion (**5b**)

5 g (12 mmol) **3b** werden in 100 ml Ethanol gelöst und 3 h zum Sieden erhitzt. Beim Abkühlen kristallisiert **5b** als farbloser Feststoff aus, der nach zweimaligem Umkristallisieren dünnschichtchromatographisch rein ist. Ausb. 1.5 g (42%); Schmp. 187°C .

IR (KBr): 1 710, 1 660, 1 620, 1 490, 1 230 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 3.4$ (s, 3 H), 5.44 (s, 2 H), 6.7 (d, 1 H), 7.13 (m, 1 H), 7.25—7.63 (m, 5 H), 7.86 (m, 1 H), 8.13 (d, 1 H) ppm.

MS: m/e (%) = 294 (11.4), 189 (4.3), 133 (3.6), 132 (36.4), 106 (7.1), 105 (100), 77 (55.7).

$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ (294.3). Ber. C 69.37 H 4.80 N 9.52.

Gef. C 69.40 H 4.71 N 9.83.

3-Benzoyl-4-methyl-4*H*-pyrrolo[1,2-*a*]chinazolin-2,5-dion (**6a**)

Zu 5 g (13.4 mmol) getrocknetem **3a** werden unter Rühren tropfenweise 30 ml Acetanhydrid gegeben. Dabei bildet sich sofort ein Öl. Man läßt das Gemisch 24 h bei Raumtemp. stehen und erwärmt anschließend die dunkelbraune Lösung 1 h auf 60°C . Beim Abkühlen kristallisiert das blaßgelbe Produkt aus. Man saugt ab und kristallisiert zweimal aus Chloroform um. Ausb. 2.4 g (55%) (hält man eine Lösung von **3a** in HCl-gesättigtem Chloroform 2 Tage bei Raumtemperatur und anschließend 30 min bei Siedehitze, so wird **6a** in 71% Ausbeute isoliert); Schmp. $244\text{--}246^{\circ}\text{C}$.

IR (KBr): 3 200, 1 695, 1 672, 1 630, 1 614, 1 515 cm^{-1} .

IR (CHCl_3): 3 215, 1 694, 1 671, 1 615 cm^{-1} .

UV (Ether): λ_{max} = 320, 350 nm.

UV (Aceton): λ_{max} = 352 nm ($\lg \epsilon = 4.1$).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 3.08$ (s, 3 H), 4.3 (s, 2 H), 7.0—7.9 (m, 9 H), 8.1 (s, 1 H) ppm.

MS: m/e (%) = 318 (100), 301 (13.3), 289 (80), 261 (13.3), 241 (56), 213 (3.3), 185 (10), 159 (6.6), 132 (33.3), 105 (43.3), 77 (83.3).

$C_{19}H_{14}N_2O_3$ (318.3). Ber. C 71.69 H 4.43 N 8.80.
Gef. C 72.05 H 4.62 N 8.66.

3-Benzoyl-4-methyl-2-phenyl-4H-pyrrolo[1,2-a]chinazolin-5-on (6b)

Zu 5 g (12 mmol) **3b** werden 10 ml Acetanhydrid bei Raumtemp. unter Rühren langsam zugetropft. Man läßt die Mischung 3 Tage bei Raumtemp. stehen, erwärmt sie dann auf 60 °C bis die Lösung klar wird. Nach ca. 24 h kristallisiert ein gelbes Produkt vom Schmp. 230—240 °C aus. Es wird zweimal aus Chloroform umkristallisiert. Ausb. 3.9 g (86%); Schmp. 279—280 °C.

IR (KBr): 1 670, 1 630, 1 530 cm^{-1} .

UV (Aceton): λ_{max} = 362 nm ($lg \epsilon$ = 3.63).

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 3.28 (s, 3 H), 6.9—7.25 (m, 11 H), 7.56—7.78 (m, 3 H), 8.25 (d, 1 H) ppm.

MS: m/e (%) = 379 (27), 378 (100), 361 (14.6), 349 (8.3), 302 (8.3), 301 (39.6), 287 (8.3), 273 (8.3), 189 (12.5), 142 (8.3), 127 (8.3), 115 (6.3), 105 (39.6), 91 (12.5), 77 (39.6).

$C_{25}H_{18}N_2O_2$ (378.4). Ber. C 79.35 H 4.79 N 7.40.
Gef. C 79.18 H 4.97 N 7.45.

3-Benzoyl-2-(4'-fluor-phenyl)-4-methyl-4H-pyrrolo[1,2-a]chinazolin-5-on (6c)

Analog **6b** aus 4 g (9.3 mmol) **3c** in 10 ml Acetanhydrid. Ausb. 2.3 g (81%); Schmp. 210—212 °C.

IR (KBr): 1 670, 1 630, 1 530 cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 3.31 (s, 3 H), 6.55—6.9 (m, 2 H), 7.0—7.38 (m, 8 H), 7.4—7.75 (m, 3 H), 8.25 (d, 1 H) ppm.

MS: m/e (%) = 398 (88), 379 (16), 367 (8.1), 319 (20), 305 (8), 291 (6), 198 (15), 160 (10), 145 (21), 133 (11), 120 (9), 105 (43), 91 (31), 77 (100).

3-Benzoyl-1,2-diphenyl-4-methyl-4H-pyrrolo[1,2-a]chinazolin-5-on (6d)
und 1-Benzoyl-1,2-diphenyl-2-hydroxy-4-methyl-1H,2H,4H-pyrrolo-
[1,2-a]chinazolin-5-on (7d)

Zu 1 g (2.16 mmol) **3d** werden 5 ml Acetanhydrid bei Raumtemp. langsam zugegeben. Man läßt die klare Lösung 34 h bei Raumtemp. stehen, saugt dann ab, wäscht mit wenig Ether und trennt das Produktgemisch (bestehend aus **6d** und **7d**) durch präparative Dünnschichtchromatographie (Al_2O_3 -neutral, Laufmittel CH_2Cl_2). Ausb. **6d**: 0.324 g (33%); Schmp. 258—260 °C; **7d**: 0.102 g (10%); Schmp. 288—290 °C.

6d: IR (KBr): 1 670, 1 650, 1 600, 1 550 cm^{-1} .

UV (Aceton): λ_{max} = 365 nm ($lg \epsilon$ = 3.55).

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 3.38 (s, 3 H), 6.8—6.92 (m, 6 H), 7.13—7.37 (m, 10 H), 7.69—7.9 (m, 2 H), 8.31 (m, 1 H) ppm.

MS: m/e (%) = 454 (100), 453 (23), 438 (6), 437 (16), 425 (4.3), 363 (4.5), 377 (10), 277 (7.5), 220 (7), 178 (2), 127 (6), 105 (59), 77 (67).

$C_{31}H_{22}N_2O_2$ (454.5). Ber. C 81.92 H 4.88 N 6.16.
Gef. C 82.10 H 4.81 N 6.28.

7d: IR (KBr): 3 380, 1 695, 1 670, 1 632 cm^{-1} .

UV (Ether): $\lambda_{\text{max}} = 240 \text{ nm}$.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 2.73/2.75$ (ss, 3 H), 6.5 (m, 2 H), 6.75 (d, 1 H), 7.0—7.56 (m, 13 H), 8.0—8.3 (m, 3 H), 8.9 (d, 1 H) ppm.

MS: m/e (%) = 472 (29.2), 195 (37.5), 105 (100).

3-Benzoyl-1,2-diphenyl-4-methyl-4H-pyrrolo[1,2-a]chinazolin-5-on (6d) durch Umlagerung von 7d

2 g (4.2 mmol) **7d** werden in 100 ml reinem Ethanol gelöst und 3 h zum Sieden erhitzt. Im Verlauf von 24 h kristallisiert das Produktgemisch **6d** + **7d** aus. Nach Säulenchromatographie an Al_2O_3 -neutral (Laufmittel: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{C}_6\text{H}_6$ 100/3) erhält man **6d**. Ausb. 0.59 g (31%); Schmp. 258—260 °C (Chloroform).

Literatur

- [1] Sandoz AG (Erf Houlihan WJ) US-Patent 3 441 566 (28. 04. 1969) und DAS 2 162 590 (13. 07. 1972); Chem Abstr (1972) 77: p 118 199q
- [2] Zimmermann W, Eger K (1979) Arch Pharm 312: 552
- [3] Süsse M, Johne S (1981) J Prakt Chem 323: 647
- [4] Kurihara T, Tani T, Maeyama S, Sakamoto Y (1980) J Heterocycl Chem 17: 945
- [5] Horiuchi J, Yamamoto M, Katagiri N, Kato T (1982) Heterocycles 19: 249
- [6] Ozaki K, Yamada Y, Oine T (1983) Chem Pharm Bull 31: 2234
- [7] Henning HG, Haber H (1987) Z Chem 27: 290
- [8] Haber H, Henning HG (1987) Z Chem 27: 336
- [9] Houben J (1913) Ber Dtsch Chem Ges 46: 3984, 4000
- [10] Scholtz M (1918) Ber Dtsch Chem Ges 51: 1645, 1648
- [11] Weckowicz R (1908) Ber Dtsch Chem Ges 41: 4144
- [12] Lettau H (1980) Chemie der Heterocyclen, 1. Aufl. VEB Deutscher Verlag für Grundstoffindustrie, Leipzig, p 295
- [13] a) Lebedeva TI, Petrov ES, Shatenshtein AI (1977) Zh Org Khim 13: 905; b) Bordwell FG, Bares JE, Bartmess JE, McCollum GJ, VanDerPuy M, Vanier NR, Matthews WS (1977) J Org Chem 42: 321