

Chinazolinone 15. Mitt.¹⁾

Synthese von 1-(Aminoalkyl)-2-aryl-2,3-dihydro-4(1H)-chinazolinonen

Quinazolinones, XV: Synthesis of 1-(Aminoalkyl)-2-aryl-2,3-dihydro-4(1H)-quinazolinones

Servet Büyüktimkin*, Armin Buschauer* und Walter Schunack*

Fakultät für Pharmazie der Universität Istanbul, Beyazit 34452, Istanbul, Turkey und *Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Straße 2 + 4, D-1000 Berlin 33

Eingegangen am 13. Juli 1988

Im Rahmen von Untersuchungen über Substanzen mit Wirkung an Histamin-H₁- und H₂-Rezeptoren wurden eine Reihe von Aminoalkylchinazolinonen (**10a-f**) hergestellt, die sich für eine Verknüpfung mit Partialstrukturen von Agonisten oder Antagonisten eignen.

Zur Synthese der primären Amine **10a-f** (Formelschema) wurde Anthranilsäureamid (**1**) mit den Bromalkylphthalimiden **2,3** alkyliert. Die erhaltenen N-(Phthalimidoalkyl)anthranilsäureamide **4,5** konnten mit den aromatischen Aldehyden **6-8** unter Katalyse mit Piperidin und azeotroper Abdestillation des Reaktionswassers in guter Ausbeute zu den Oxotetrohydrochinazolinonen **9a-f** cyclisiert werden. Die zyklischen N-Acylaminale **9a-f** erwiesen sich erwartungsgemäß²⁾ unter den Bedingungen einer salzsäure Hydrolyse der Phthalimid-Schutzgruppe als instabil. Daher wurden die Substanzen zunächst einer Hydrazinolyse und anschließend, zur Vervollständigung der Reaktion, einer Solvolyse in nur schwach salzsaurem Milieu unterworfen. Der Chinazolinonring bleibt dabei erhalten („Aminal-Proton“ an C-2 von

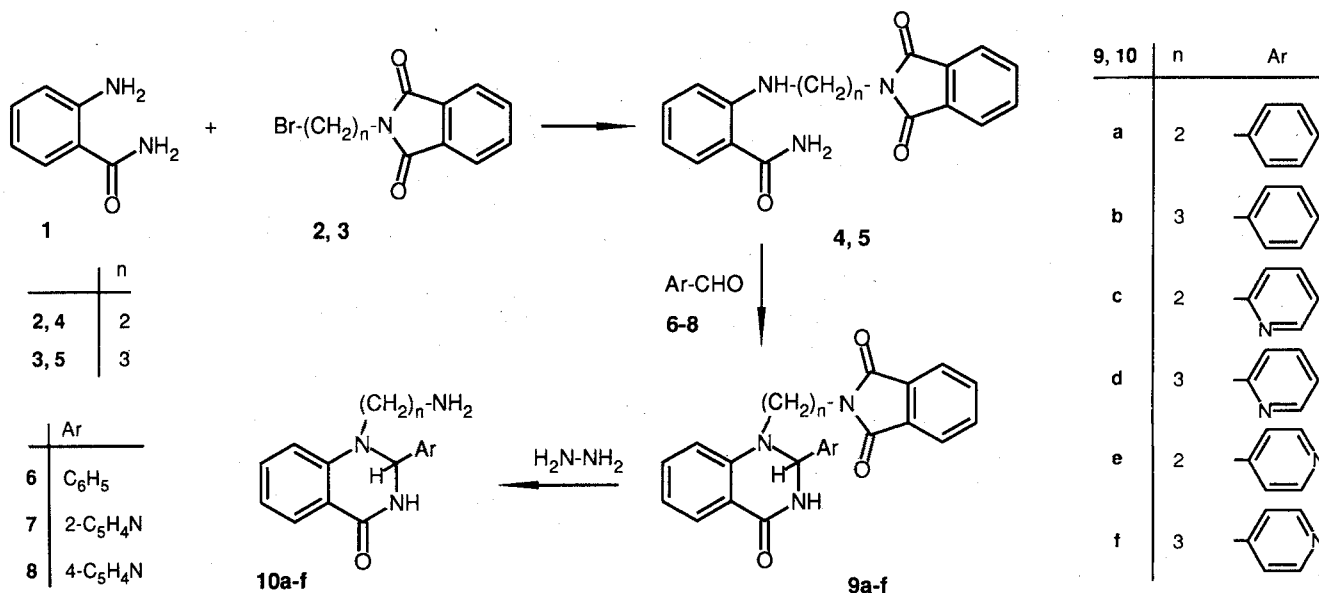
10a-f im ¹H-NMR-Spektrum zwischen 5.75 und 5.95 ppm). Über die präparative Verwendung von **10a-f** und die pharmakologische Wirkung der damit hergestellten Substanzen wird an anderer Stelle berichtet.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bedingungen vgl.³⁾. Ausbeuten, Schmp., Analysenergebnisse vgl. Tab. 1. – IR- und ¹H-NMR-Daten sind im experimentellen Teil exemplarisch angegeben.

Herstellung der N-(Phthalimidoalkyl)-anthranilsäureamide **4,5**

13.6 g (0.1 mol) **1** und 0.1 mol **2,3** werden in 125 ml wasserfreiem DMF 24 h bei 65–70 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird auf 500 ml Wasser gegossen, **4,5** werden abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Chloroform/Petrolether umkristallisiert. – **4**: ¹H-NMR (60 MHz, [D₇]DMF): δ (ppm) = 8.50 (br s, 2H, NH₂), 8.05–6.35 (m, 8H, arom.), 3.95–3.40 (m, 4H, 2CH₂), 3.30 (s, 1H, NH). – IR (KBr): 3370; 1766; 1705; 1651; 1613; 1575 cm⁻¹.



Tab. 1: Präparative und analytische Daten

Nr.	Ausb. % d. Th.	Schmp. °C	Summenformel (Molmasse)	Analyse		Ber. Gef. N	Masse ^{a)} m/z (%)
				C	H		
4	45	225–226	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₃ (309.3)	66.0 65.6	4.89 4.81	13.6 13.4	309 (M ⁺ , 2)
5	48	176–178	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₃ (323.4)	66.9 66.6	5.30 5.25	13.0 12.9	323 (M ⁺ , 48)
9a	66	190–191	C ₂₄ H ₁₉ N ₃ O ₃ (397.4)	72.5 72.3	4.82 4.83	10.6 10.3	397 (M ⁺ , 27)
9b	68	160–161	C ₂₅ H ₂₁ N ₃ O ₃ (411.5)	73.0 72.7	5.14 5.18	10.2 10.2	411 (M ⁺ , 35)
9c	64	197–198	C ₂₃ H ₁₈ N ₄ O ₃ · 0.5 H ₂ O (407.4)	67.8 67.4	4.70 4.69	13.8 13.5	399 (M+H ⁺ , 14)
9d	73	208–209	C ₂₄ H ₂₀ N ₄ O ₃ (412.4)	69.9 69.6	4.89 4.91	13.6 13.5	413 (M+H ⁺ , 19)
9e	69	221–223	C ₂₃ H ₁₈ N ₄ O ₃ · 0.5 H ₂ O (407.4)	67.8 67.8	4.70 4.76	13.8 13.8	399 (M+H ⁺ , 16)
9f	78	161–162	C ₂₄ H ₂₀ N ₄ O ₃ (412.4)	69.9 70.1	4.89 4.69	13.6 13.8	413 (M+H ⁺ , 6)
10a	80	147–148	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O (267.3)	71.9 71.9	6.41 6.42	15.7 15.7	267 (M ⁺ , 3)
10b	84	162–164	C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O · 0.5 H ₂ O (290.4)	70.3 69.9	6.94 6.86	14.5 14.1	281 (M ⁺ , 4)
10c	79	113–115	C ₁₅ H ₁₆ N ₄ O (268.3)	67.1 67.1	6.01 6.24	20.9 21.1	268 (M ⁺ , 3)
10d	86	127–128	C ₁₆ H ₁₈ N ₄ O · 0.5 H ₂ O (291.4)	66.0 65.8	6.57 6.62	19.2 19.0	282 (M ⁺ , 3)
10e	79	160–162	C ₁₅ H ₁₆ N ₄ O (268.3)	67.1 67.4	6.01 6.19	20.9 21.1	269 (M+H ⁺ , 52)
10f	81	129–131	C ₁₆ H ₁₈ N ₄ O · 0.5 H ₂ O (291.4)	66.0 65.8	6.57 6.54	19.2 19.1	283 (M+H ⁺ , 14)

a) EI-MS: 70 eV; 9e, f, 10e, f: ⁺FAB-MS; die Fragmentierungsmuster von 9a–f, 10a–f stimmen mit den in ⁴⁾ für Chinazolinone beschriebenen Befunden überein.

Herstellung der 2-Aryl-1-(phthalimidoalkyl)-2,3-dihydro-4(1H)-chinazolinone 9a–f

50 mmol 4,5, 0.1 ml Piperidin und 55 mmol 6–8 werden in 70 ml Xylol 5 h unter Rühren am Rückflußkühler mit Wasserabscheider erhitzt. Zur Kristallisation läßt man über Nacht bei 0 °C stehen. Nach dem Absaugen und Waschen mit Ether werden 9a,b aus Isopropylalkohol, 9c,d aus Aceton umkristallisiert. 9e,f werden durch SC an Kieselgel 60 (Chloroform/Methanol, 96 + 4) isoliert und gereinigt. – 9b: IR (KBr): 3322; 1767; 1710; 1666; 1606 cm⁻¹. – ¹H-NMR (250 MHz, [D₇]DMF): δ (ppm) = 8.40 (br s, 1H, NH), 8.0–6.6 (m, 13H, arom.), 5.95 (s, 1H, CH), 3.95–3.0 (m, 4H, 2CH₂), 2.25–1.70 (m, 2H, CH₂).

Herstellung der 1-(Aminoalkyl)-2-aryl-2,3-dihydro-4(1H)-chinazolinone 10a–f

30 mmol 5a–f werden in Ethanol unter Erwärmen gelöst und nach Zugabe von 2 ml Hydrazinhydrat (bei 50 °C) 2–4 h unter Rückfluß erhitzt (DC-Kontrolle). Anschließend wird mit 10proz. HCl auf pH 4 eingestellt und weitere 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Aufbewahrung im Kühlschrank wird das ausgefallene Phthalsäurehydrazid abfiltriert, das Filtrat i. Vak.

eingengt, mit 30proz. NaOH alkalisiert (pH 9–9.5) und mehrmals mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, i. Vak. eingedampft, der Rückstand wird aus Chloroform/Petrolether umkristallisiert. – 10f: IR (KBr): 3416; 3289; 1659; 1607 cm⁻¹. – ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.55–6.80 (m, 8H, arom.), 8.10 (br s, 1H, NH), 5.75 (s, 1H, CH), 3.75–3.20 (m, 2H, CH₂), 2.90–2.75 (t, 2H, CH₂), 2.0–1.65 (m, 4H, CH₂, NH₂).

Literatur

14. Mitt.: S. Büyüktimkin, N. Büyüktimkin, O. Özdemir und S. Rollas, Arch. Pharm. (Weinheim), im Druck (Ph 513).
- K. H. Hauptmann, Arzneim.-Forsch. 15, 610 (1965).
- R. Mohr, A. Buschauer und W. Schunack, Arch. Pharm. (Weinheim) 321, 221 (1988).
- C. Bogentoft und B. Danielson, J. Heterocycl. Chem. 9, 193 (1972).

[KPh 481]