

97. Chinazolin-carbonsäuren

VII. Mitteilung¹⁾

Ein einfacher Zugang zu (4-Oxo-3,4-dihydrochinazolin-3-yl)-alkansäuren, (4-Oxo-3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazin-3-yl)-alkansäuren und deren Estern

von Manfred Süsse und Siegfried Johné*

Institut für Biochemie der Pflanzen der Akademie der Wissenschaften der DDR, Weinberg 3, DDR-402 Halle

(13.III.85)

Quinazoline Carboxylic Acids. An Easy Route to (4-Oxo-3,4-dihydroquinazolin-3-yl)-alkanoic Acids, (4-Oxo-3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazin-3-yl)-alkanoic Acids and their Esters

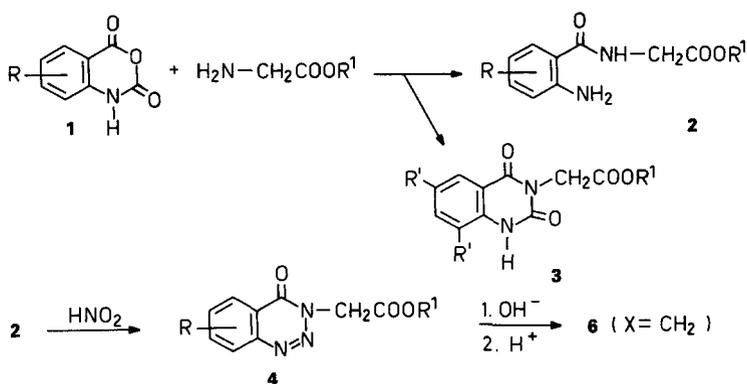
A new route was found for the synthesis of (4-Oxo-3,4-dihydroquinazolin-3-yl)-alkanoic acids (**8**) and (4-Oxo-3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazin-3-yl)-alkanoic acids (**6**) by cyclization of the *N*-(2-aminobenzoyl)amino acids **5** with HCOOH or HNO₂. 2*H*-3,1-Benzoxazine-2,4(1*H*)-diones (**1**) reacted with glycine esters to **2**, which were cyclized by HNO₂ to the esters **4**. Ester **4** was hydrolyzed to **6** (X = CH₂). Diones **1** reacted with the most common amino acids (as the ammonium salt of tertiary amine) to amino-alkanoic acids **5**, which were cyclized with orthoformate to **7** or **8** depending on the reaction conditions.

Einleitung. – Aus phytochemischem und pharmakologischem Interesse suchten wir einen bequemen Zugang zu (4-Oxo-chinazolin-3-yl)-alkansäuren und deren Ester sowie (4-Oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl)-alkansäuren. Einige Vertreter dieser Verbindungsklassen [2–5] wurden ausgehend von Chinazolinon bzw. 1,2,3-Benzotriazinon [6] durch Alkylierung mit Halogenalkansäureestern hergestellt. Gute Ergebnisse erhält man nur, wenn die Abgangsgruppe (Halogen) durch die Estergruppe aktiviert ist. Die Ausbeuten sinken, wenn man längerkettige Halogenalkansäureester verwendet. Durch Hydrolyse der Ester wurden die entsprechenden Oxochinazolin- bzw. Oxobenzotriazinalkansäuren erhalten.

Ergebnisse und Diskussion. – 1,4-Benzodiazepindione [7] werden erhalten, wenn 2*H*-3,1-Benzoxazin-2,4(1*H*)-dion (**1**, Isatosäureanhydrid) mit einem Glycinester oder dessen Hydrochlorid in Pyridin unter Rückfluss gekocht wird. Wir fanden, dass man unter milden Bedingungen aus **1** und einem Glycinester die Stufe des *N*-(2-Aminobenzoyl)glycin-ester **2** isolieren kann [8] [9]. Anstelle des Glycinesters wurden auch längerkettige ω -Aminoalkansäureester [8] [10] eingesetzt. Diese Verbindungen ergaben mit Orthoameisensäureestern [8–10] die Verbindungen **7**. Bei Verwendung höhersubstituierter Benzoxazindione **1**, z. B. in 6,8-Stellung, erhält man mit Glycinester ein Gemisch der Verbindungen **2** und (2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin-3-yl)-essigsäureestern **3** [9] [11]. Das Verhältnis 2/3 lässt sich durch die Wahl der Reaktionsbedingungen beeinflussen.

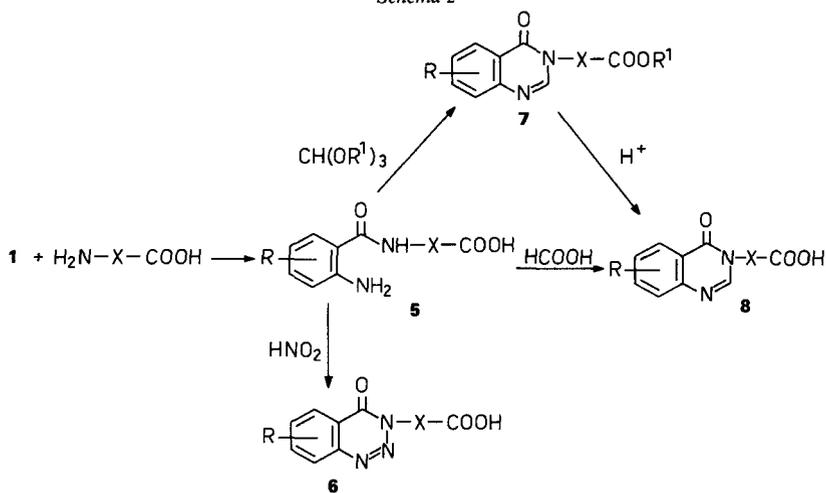
¹⁾ VI. Mitteilung: [1].

Schema 1



Die Cyclisierung von **2** mit HNO_2 erfolgte zu den (4-Oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl)essigsäureestern **4** in guten Ausbeuten (*Tab. 1*) [12]. Diese Reaktion lässt sich einfach ausführen durch Lösen der Verbindungen **2** in einem Überschuss an wässriger Mineralsäure z. B. HCl und Zugabe eines Nitritsalzes bei Temperaturen von -10 bis $+15^\circ\text{C}$. Bei höheren Temperaturen treten nitrose Gase auf und die Ausbeuten fallen stark ab. Bei tieferen Temperaturen ist die Reaktionsgeschwindigkeit geringer. Für Verbindungen **2** mit einem höheren Substitutionsgrad an R (z. B. 6,8- Br_2 oder 6,8- Cl_2) sinkt die Löslichkeit des Salzes in H_2O stark ab. Man gibt dann vorteilhafterweise einen Alkohol als Lösungsvermittler hinzu bzw. arbeitet in Suspension bei etwas längeren Reaktionszeiten. Ein grosser Vorteil dieser Reaktion besteht darin, dass die Verbindungen **2** als Rohprodukt eingesetzt werden können oder die Reaktionslösung von **2** in Form eines Eintropfverfahrens zu **4** weitergeführt wird. Man erhält so die Verbindungen **4** in guten Ausbeuten bezogen auf **1**. Die alkalische Hydrolyse von **4** führt zu den entsprechenden (4-Oxo-1,2,3-

Schema 2



benzotriazin-3-yl)essigsäuren **6** ($X = CH_2$). Dagegen erfolgte Zersetzung der Verbindungen **4** unter sauren Hydrolysebedingungen. Dabei wurde die Bildung von N_2 beobachtet.

Bisher wurde die Verbindung **4** mit $R = H$, $R^1 = Et$ in einer Ausbeute von 17,5% durch Diazotieren von Anthranilsäure-äthylester und anschliessender Reaktion mit Glycin-äthylester hergestellt [13]. Die entsprechende Essigsäure **6a** ($X = CH_2$) wurde durch Hydrolyse mit NaOH erhalten. Stevens und Mair [14] synthetisierten die Verbindung **6x** ($X = CHCH_2Ph$) und dessen Äthylester durch Reaktion von *o*-Nitrobenzoyl-chlorid mit Phenylalanin bzw. dem Phenylalanin-äthylester, Reduktion der Nitrogruppe zu **5** und Cyclisierung mit HNO_2 (Tab. 2).

Wir versuchten, einen Syntheseweg zu finden, der unter Umgehung der Hydrolyse der Ester direkt zu **6** führt. Gates [15] fand, dass 6-Chlor-2*H*-3,1-benzoxazin-2,4(1*H*)-dion (**1**, $R = 6-Cl$) mit Glycin in Gegenwart von Et_3N reagiert. Durch anschliessendes Rückflusskochen in AcOH wurde ein 1,4-Benzodiazepindion erhalten. Die Reaktion muss also über das nicht charakterisierte *N*-(2-Aminobenzoyl)glycin **5** ($R = H$, $X = CH_2$) verlaufen sein.

Wir konnten **5** ($X = CH_2$) durch Cyclisieren zur Verbindung **8a** ($X = CH_2$) in guten Ausbeuten abfangen [16]. Glycin reagiert unter diesen Bedingungen auch mit substituierten Benzoxazindionen **1** zu **5** [16]. Die Bildung eines zweiten Produktes **3** mit $R^1 = H$, im Gegensatz zur Reaktion mit dem Glycinester, wurde nicht gefunden. Die Reaktion von **1** mit Glycin selbst verläuft somit selektiv zu **5**. Wir nehmen an, dass durch Zugabe des tertiärenamins das Ammoniumsalz von Glycin gebildet wird und dieses die Reaktion mit **1** einght. Die Verwendung anderer tertiärer Amine, z. B. 4-(Dimethylamino)pyridin ist auch möglich. Bei Verwendung der Alkalimetallsalze von Glycin fand unter ähnlichen Bedingungen zwar ebenfalls eine Reaktion mit **1** statt, aber es konnte **5** nicht charakterisiert werden. Die Verbindungen **5** können mit HCOOH oder Orthoameisensäureester cyclisiert werden. Die Reaktion von **5** mit HCOOH führt direkt nur zu den Verbindungen **8**. Bei der Reaktion mit Orthoameisensäureestern kann man durch die Wahl der Reaktionsbedingungen beeinflussen, ob **8** oder **7** entstehen bzw. ein Gemisch **7/8**. Setzt man **5** z. B. mit Orthoameisensäure-trimethylester bei Temperaturen bis 80°C um und destilliert gleichzeitig das entstehende MeOH ab, so erhält man ausschliesslich **8**. Verwendet man aber z. B. Orthoameisensäure-triäthylester und kocht die Verbindungen **5** unter Rückfluss, so erhält man die Ester **7**. Die Ester **7** lassen sich durch saure Hydrolyse in **8** überführen [11].

Die Reaktion von **5** mit HNO_2 führt in guten Ausbeuten zu den (4-Oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl)essigsäuren (**6**, $X = CH_2$). Die Verbindungen **5** konnten nicht rein isoliert und charakterisiert werden. Sie wurden als Gemische in die nächste Stufe eingesetzt. Auch hier lässt sich die Synthese von **6** in Form einer Eintopfreaktion in H_2O ausführen, welche besonders ökonomisch ist [17]. Die Löslichkeit von **5** in einer Mineralsäure wird bei höherem Substitutionsgrad R geringer. Die Reaktion zu **6** durch Zugabe eines Nitritsalzes wird dann in Suspension durchgeführt. Die Umsetzung von **1** zu **5** lässt sich mit einer Vielzahl von α - und ω -Aminosäuren realisieren. Bei der Verwendung von α -Aminoisobuttersäure bzw. Aminosäuren mit mehreren Carboxylgruppen (z. B. Asparaginsäure) führte die Reaktion mit **1** nicht zu **5**. Die gebildeten Produkte wurden bisher nicht identifiziert.

Die Reaktion von **5** zu **6** erfolgt in gleicher Weise, wie für die entsprechenden *N*-(2-Aminobenzoyl)glycine **5** ($X = CH_2$). Die Cyclisierung von **5** zu **8** lässt sich ebenfalls

mit HCOOH durchführen. Mit Orthoameisensäureestern erhält man entsprechend den Reaktionsbedingungen den schon erläuterten Reaktionsverlauf zu **7** oder zu **8**. Wird **1** mit Serin zu **5** umgesetzt, so erhält man nach Cyclisierung mit HNO₂ **6m–q** mit X = CHCH₂OH. Verbindung **5** mit X = CHCH₂OH ergab dagegen mit HCOOH keine Reaktion zu **8**.

Die Umsetzung mit Orthoameisensäure-trimethylester führte jedoch unter gleichzeitiger H₂O-Eliminierung zu **7d** (X = C=CH₂), welches einen substituierten Acrylsäureester darstellt. Durch Hydrolyse wurde **7d** in **8f** überführt. Setzt man in die Reaktion mit **1** optisch aktive Aminosäuren ein, so erhält man wiederum optisch aktive Verbindungen **6**, **7** oder **8**. Es tritt keine Racemisierung ein. Für die Darstellung von **6f**, **g**, **m**, **u**, **v**, **x**, **w** (s. Tab. 2 im *Exper. Teil*) verwendeten wir die L-Form der α -Aminosäuren, in den Fällen **6n–q** das Racemat D,L-Serin und für **7e**, **7f**, und **8g** (s. Tab. 3 im *Exper. Teil*) D,L- α -Alanin.

Die (4-Oxochinazolin-3-yl)essigsäuren (**8**, X = CH₂) besitzen starke phytoeffektorische Wirkungen (Veränderung des Wurzel-Spross-Verhältnis) [19]. Pharmakologisch zeigen sie eine antiallergische Wirkung bei cutaner Anaphylaxie [20].

Die IR-Spektren zeigen nur wenige charakteristische Banden. Die CO-Absorption des Amides in 4-Position findet man bei 1680–1690, die in der Carboxyl-Gruppe in den Verbindungen **6** bei 1725–1755, in **8** 1710–1725 und die der Ester bei 1740–1750 cm⁻¹. Die (C = N)-Frequenz in **7** und **8** liegt zwischen 1600–1620 cm⁻¹. Nur in wenigen Fällen konnte, bedingt durch die Aufnahme in KBr, ein Wert für die OH-Frequenz angegeben werden.

In den ¹H-NMR-Spektren der Säuren **6** und **8** wurde kein Signal für das Proton der Carboxylgruppe gefunden. Für den Rest X der Verbindungen traten die erwarteten Signale auf. Von den aromatischen Protonen des Benzolringes ist das Proton in 5-Stellung durch die Anisotropie des benachbarten O-Atoms tieffeldverschoben in den Bereich von 8,3–8,6 ppm. Über die MS Untersuchung wurde von uns an ausgewählten Beispielen gesondert berichtet [21].

Experimenteller Teil

Allgemeines. Die Schmp. wurden auf dem Heitzischmikroskop nach *Boetius* bestimmt. Drehwerte: *Polamat Carl-Zeiss*, Jena, in EtOH, c in g/100 ml Lsg. IR-Spektren: in KBr an dem *Zeiss*-Spektrometer *Specord*, Angaben in cm⁻¹. ¹H-NMR: 100-MHz-*Varian*-Gerät, Hexamethyldisilan, (D₆)DMSO, δ in ppm, J in Hz. Massenspektren (MS): mit dem Massenspektrographen des Forschungsinstitutes *M. v. Ardenne*, Angaben in m/z (rel. %). Die Verbindungen **1** wurden nach [22] [23] und die Verbindungen **2** nach [11] hergestellt.

(4-Oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl)essigsäureester (**4**, s. Tab. 1). – *Methode A.* N-(2-Aminobenzoyl)glycin-ester **2** wird mit MeOH (50 ml) und konz. HCl (5 ml) versetzt. Unter Eiskühlung und Rühren tropft man langsam zur obigen Suspension NaNO₂ (0,83 g; 12 mmol) gelöst in H₂O (10 ml). Nach 5 h (20°C) wird i. V. eingengt auf ein Drittel des Volumens, abgesaugt und aus MeOH umkristallisiert.

Methode B. 2H-3,1-Benzoxazin-2,4(1H)-dion **1** (10 mmol), Glycin-methylesterhydrochlorid (1,38 g; 11 mmol) und Et₃N (1,11 g; 11 mmol) werden in abs. MeOH (50 ml) gelöst und unter Rühren langsam auf 40–50°

Tab. 1. (4-Oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl)essigsäureester **4**

Verbindung	R	R ¹	Schmp. [°C]	Ausbeute [%] d. Th.	Summenformel	Molmasse
4a	H	CH ₃	128–130	84 ^{a)}	C ₁₀ H ₉ N ₃ O ₃	219,20
4b	6-Br	CH ₃	134–136	71 ^{a)}	C ₁₀ H ₈ BrN ₃ O ₃	298,10
4c	6-Cl	CH ₃	121	76 ^{a)}	C ₁₀ H ₈ ClN ₃ O ₃	253,64
4d	6,8-Br ₂	CH ₃	141	75 ^{b)}	C ₁₀ H ₇ Br ₂ N ₃ O ₃	377,00
4e	6,8-Cl ₂	CH ₃	132	69 ^{b)}	C ₁₀ H ₇ Cl ₂ N ₃ O ₃	288,09

^{a)} Bezogen auf **1**, *Methode B.*

^{b)} Bezogen auf **2**, *Methode A.*

erwärmt. Nach Beendigung der CO₂-Entwicklung wird der grösste Teil von MeOH i. V. abgezogen, der Rückstand mit H₂O (50 ml) und unter Kühlen mit konz. HCl (10 ml) versetzt. Unter Eiskühlen und Rühren tropft man NaNO₂ (1,03 g; 15 mmol) gelöst in H₂O (10 ml) langsam zu und verfährt weiter wie unter Methode A beschrieben.

(4-Oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl)essigsäure-methylester (4a). IR: 1750, 1710. ¹H-NMR: 3,95 (s, CH₃); 5,48 (s, CH₂); 8,03–8,51 (m, 4 arom. H). MS: 219 (29, M⁺), 160 (78), 132 (100), 105 (53), 104 (35).

(6-Brom-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl)essigsäure-methylester (4b). IR: 1750, 1720–1715. MS: 297 (31, M⁺), 218 (6), 238 (100), 210 (69), 182 (24), 155 (53), 154 (20), 132 (9), 103 (54), 75 (93).

(6-Chlor-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl)essigsäure-methylester (4c). IR: 1750, 1710. MS: 253 (50, M⁺), 222 (17), 194 (100), 166 (95), 138 (59), 111 (90), 102 (67).

(6,8-Dibrom-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl)essigsäure-methylester (4d). IR: 1740–1725, 1680–1665, 1600. MS: 375 (12, M⁺), 318 (100), 290 (34), 262 (14), 235 (22), 234 (16), 209 (10), 181 (42), 154 (11), 153 (36), 102 (15), 74 (65).

(6,8-Dichlor-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl)essigsäure-methylester (4e). IR: 1745, 1710–1690, 1595. MS: 287 (58, M⁺), 256 (28), 228 (100), 200 (75), 172 (52), 145 (67), 144 (54), 136 (71), 109 (43).

Hydrolyse von 4. – Verbindung 4 (15 mmol) wird in EtOH (50 ml) gelöst und KOH (1,7 g; 30 mmol) in H₂O (5 ml) zugegeben. Nach 1 h Rückfluss wird abgekühlt und abgesaugt. Der feste Rückstand (Ka-Salz) wird in H₂O gelöst und mit HCl angesäuert, abgesaugt und aus H₂O umkristallisiert.

N-(2-Aminobenzoyl)aminosäuren 5. – Verbindung 1 (20 mmol) wird unter Rühren zu 30 ml einer wässrigen Lsg. von der Aminosäure (22 mmol) und Et₃N (2,23 g; 22 mmol) gegeben und 1 h auf 30–40° erwärmt.

(4-Oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl)-alkansäuren 6 (s. Tab. 2). – Die unter 5 erhaltene Reaktionslsg. wird abgekühlt und konz. HCl (10 ml) zugegeben. Bei –5 bis 0° wird unter starkem Rühren NaNO₂ (1,7 g; 25 mmol) gelöst in H₂O (10 ml) langsam zutropft. Nach langsamem Erwärmen (1–2 h) wird abgesaugt, mit H₂O gewaschen und umkristallisiert.

Tab. 2. (4-Oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl)-alkansäuren 6

Verbindung	R	X	Schmp. [°C]	Ausbeute ^{a)} [%] d. Th.	Summenformel	Molmasse
6a	H	CH ₂	197–200 ([13]: 193–194)	78; 85 ^{b)}	C ₉ H ₇ N ₃ O ₃	205,17
6b	6-Br	CH ₂	185–186	60; 62 ^{b)}	C ₉ H ₆ BrN ₃ O ₃	284,07
6c	6-Cl	CH ₂	195–197	58; 91 ^{b)}	C ₉ H ₆ ClN ₃ O ₃	239,61
6d	6,8-Br ₂	CH ₂	210–212	44; 51 ^{b)}	C ₉ H ₅ Br ₂ N ₃ O ₃	362,97
6e	6,8-Cl ₂	CH ₂	209–211	45; 53 ^{b)}	C ₉ H ₅ Cl ₂ N ₃ O ₃	274,06
6f	H	CH(CH ₃)	167–170	80	C ₁₀ H ₉ N ₃ O ₃	219,20
6g	6-Br	CH(CH ₃)	180–184	41	C ₁₀ H ₈ BrN ₃ O ₃	298,10
6h	H	CH ₂ CH ₂	194–197	55	C ₁₀ H ₉ N ₃ O ₃	219,20
6i	6-Cl	CH ₂ CH ₂	180–182	57	C ₁₀ H ₈ ClN ₃ O ₃	253,64
6k	6,8-Br ₂	CH ₂ CH ₂	190–192	51	C ₁₀ H ₇ Br ₂ N ₃ O ₃	377,00
6l	6,8-Cl ₂	CH ₂ CH ₂	183–185	42	C ₁₀ H ₇ Cl ₂ N ₃ O ₃	288,09
6m	H	CH(CH ₂ OH)	183–186	69	C ₁₀ H ₉ N ₃ O ₄	235,20
6n	6-Br	CH(CH ₂ OH)	190–194	43	C ₁₀ H ₈ BrN ₃ O ₄	314,10
6o	6-Cl	CH(CH ₂ OH)	160–162	47	C ₁₀ H ₈ ClN ₃ O ₄	269,64
6p	6,8-Br ₂	CH(CH ₂ OH)	198–204	31	C ₁₀ H ₇ Br ₂ N ₃ O ₄	393,00
6q	6,8-Cl ₂	CH(CH ₂ OH)	190–193	27	C ₁₀ H ₇ Cl ₂ N ₃ O ₄	304,09
6r	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂	127	68	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O ₃	233,22
6s	6-Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂	158–162	54	C ₁₁ H ₁₀ BrN ₃ O ₃	312,12
6t	6,8-Cl ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂	158–160	41	C ₁₁ H ₉ Cl ₂ N ₃ O ₃	302,11
6u	H	CH[CH(CH ₃) ₂]	153–155	78	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ O ₃	247,25
6v	6-Br	CH[CH(CH ₃) ₂]	144–148	44	C ₁₂ H ₁₂ BrN ₃ O ₃	326,15
6w	H	CH[CH ₂ CH(CH ₃) ₂]	60–62	49	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O ₃	261,28
6x	H	CH(CH ₂ C ₆ H ₅)	150–152 ([14]: 152–154)	22	C ₁₆ H ₁₃ N ₃ O ₃	295,30

a) Bezogen auf 1.

b) Bezogen auf 4.

(4-Oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl)essigsäure (6a). IR: 1740–1735, 1700–1695. ¹H-NMR: 5,37 (s, CH₂); 8,01–8,50 (m, 4 arom. H). MS: 205 (13, M⁺), 160 (13), 133 (88), 132 (66), 121 (29), 105 (67), 104 (54), 92 (32), 90 (38), 77 (100), 76 (60).

(6-Brom-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl)essigsäure (6b). IR: 1740–1725, 1705–1695. MS: 283 (20, M⁺), 266 (8), 238 (94), 210 (91), 199 (18), 183 (70), 182 (68), 170 (42), 155 (99), 154 (64), 132 (100), 103 (84).

(6-Chlor-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl)essigsäure (6c). IR: 1730, 1700–1695. ¹H-NMR: 5,47 (s, CH₂); 8,22–8,54 (m, 3 arom. H). MS: 239 (42, M⁺), 194 (47), 167 (78), 166 (85), 155 (35), 139 (71), 138 (69), 132 (100), 124 (41), 111 (96), 102 (81), 77 (54), 75 (73).

(6,8-Dibrom-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl)essigsäure (6d). IR: 1725, 1690. MS: 361 (14, M⁺), 334 (8), 318 (41), 304 (13), 291 (68), 263 (41), 248 (33), 235 (67), 210 (100), 181 (92), 153 (66), 102 (35).

(6,8-Dichlor-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl)essigsäure (6e). IR: 1725, 1695. MS: 273 (20, M⁺), 228 (47), 201 (71), 200 (64), 166 (100), 145 (68), 144 (62), 136 (60), 109 (51).

2-(4-Oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl)propionsäure (6f). $[\alpha]_D^{23} = -113,1^\circ$ (*c* = 0,741). IR: 1750, 1655, 1600. ¹H-NMR: 1,98 (*d*, *J* = 7, CH₃); 5,85 (*q*, *J* = 7, CH); 8,00–8,49 (*m*, 4 arom. H). MS: 219 (58, M⁺), 174 (80), 146 (100), 132 (78), 105 (85).

2-(6-Brom-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl)propionsäure (6g). $[\alpha]_D^{20} = -99,2^\circ$ (*c* = 0,507). IR: 1740–1730, 1665, 1600. MS: 297 (24, M⁺), 248 (65), 210 (100), 198 (29), 183 (67), 168 (70), 159 (63), 143 (61), 129 (76), 117 (82).

3-(4-Oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl)propionsäure (6h). IR: 1725, 1698, 1600. ¹H-NMR: 3,09 (*t*, *J* = 7, CH₂COOH); 4,82 (*t*, *J* = 7, NCH₂); 8,00–8,50 (*m*, 4 arom. H). MS: 219 (26, M⁺), 160 (42), 146 (54), 132 (87), 120 (44), 105 (85), 104 (71), 91 (56), 77 (100).

3-(6-Chlor-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl)propionsäure (6i). IR: 1715, 1695. ¹H-NMR: 3,08 (*t*, *J* = 7, CH₂COOH); 4,80 (*t*, *J* = 7, NCH₂); 8,22–8,47 (*m*, 3 arom. H). MS: 253 (66, M⁺), 194 (81), 180 (68), 166 (100), 153 (56), 140 (78), 125 (71), 111 (80), 102 (75).

3-(6,8-Dibrom-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl)propionsäure (6k). IR: 1745, 1700. ¹H-NMR: 3,10 (*t*, *J* = 7, CH₂COOH); 4,81 (*t*, *J* = 7, NCH₂); 8,53 (*d*, *J* = 2, H–C(5)); 8,82 (*d*, *J* = 2, H–C(7)). MS: 375 (22, M⁺), 318 (100), 304 (67), 290 (91), 277 (36), 263 (62), 248 (39), 234 (83), 209 (22), 196 (27), 181 (76), 153 (70).

3-(6,8-Dichlor-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl)propionsäure (6l). IR: 1745–1740, 1695, 1595. ¹H-NMR: 3,10 (*t*, *J* = 7, CH₂COOH); 4,82 (*t*, *J* = 7, NCH₂); 8,33 (*d*, *J* = 2, H–C(5)); 8,55 (*d*, *J* = 2, H–C(7)). MS: 287 (55, M⁺), 228 (100), 214 (62), 200 (87), 196 (45), 173 (65), 172 (62), 144 (94), 136 (73).

3-Hydroxy-2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl)propionsäure (6m). $[\alpha]_D^{25} = -109,3^\circ$ (*c* = 0,495). IR: 1755, 1690–1670, 1610. IR (Nujol): 1755, 1680. ¹H-NMR: 4,44 (*d*, *J* = 7, CH₂); 5,88 (*t*, *J* = 7, CH); 8,04–8,54 (*m*, 4 arom. H). MS: 235 (1, M⁺), 204 (36), 190 (6), 176 (8), 161 (9), 148 (34), 133 (44), 132 (52), 121 (40), 105 (93), 104 (34), 77 (100).

2-(6-Brom-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl)-3-hydroxypropionsäure (6n). IR: 3480, 1725, 1680–1675, 1595. ¹H-NMR: 4,43 (*d*, *J* = 7, CH₂); 5,90 (*t*, *J* = 7, CH); 8,30–8,63 (*m*, 3 arom. H). MS: 313 (22, M⁺), 282 (82), 267 (85), 239 (76), 210 (78), 183 (100), 155 (88).

2-(6-Chlor-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl)-3-hydroxypropionsäure (6o). IR: 3500, 1755, 1680–1670, 1595. ¹H-NMR: 4,44 (*d*, *J* = 7, CH₂); 5,90 (*t*, *J* = 7, CH); 8,26–8,56 (*m*, 3 arom. H). MS: 269 (14, M⁺), 238 (85), 223 (59), 210 (45), 195 (65), 182 (100), 155 (88), 139 (84).

2-(6,8-Dibrom-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl)-3-hydroxypropionsäure (6p). IR: 3330, 1740, 1665. ¹H-NMR: 4,44 (*d*, *J* = 7, CH₂); 5,90 (*t*, *J* = 7, CH); 8,59 (*d*, *J* = 2, H–C(5)); 8,87 (*d*, *J* = 2, H–C(7)). MS: 391 (0, M⁺), 362 (18), 318 (15), 303 (18), 290 (29), 277 (35), 263 (100), 235 (71), 210 (15), 182 (33), 155 (64).

2-(6,8-Dichlor-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl)-3-hydroxypropionsäure (6q). IR: 1730–1725, 1680. ¹H-NMR: 4,44 (*d*, *J* = 7, CH₂); 5,89 (*t*, *J* = 7, CH); 8,42 (*d*, *J* = 2, H–C(5)); 8,64 (*d*, *J* = 2, H–C(7)). MS: 303 (17, M⁺), 272 (75), 257 (32), 229 (28), 213 (49), 201 (77), 200 (79), 189 (73), 173 (100), 145 (78), 144 (67), 109 (53).

4-(4-Oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl)buttersäure (6r). IR: 1730, 1690–1680. MS: 233 (47, M⁺), 205 (10), 189 (30), 188 (43), 187 (56), 176 (47), 160 (85), 146 (89), 132 (100), 117 (81), 105 (90).

4-(6-Brom-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl)buttersäure (6s). IR: 1740, 1690–1680. MS: 311 (32, M⁺), 265 (37), 254 (26), 238 (76), 224 (86), 210 (100), 197 (59), 182 (74), 155 (85), 130 (63).

4-(6,8-Dichlor-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl)buttersäure (6t). IR: 1730, 1695, 1595. MS: 301 (4, M⁺), 255 (14), 228 (67), 214 (65), 200 (100), 173 (60), 144 (69), 136 (63).

3-Methyl-2-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl)buttersäure (6u). $[\alpha]_D^{21} = -175,7^\circ$ (Pyridin, *c* = 0,375); $[\alpha]_D^{20} = -114,4^\circ$ (EtOH, *c* = 0,893). IR: 3420 (br.), 1740, 1710–1700, 1605. ¹H-NMR: 1,11 (*d*, *J* = 7, CH₃); 1,37 (*d*, *J* = 7, CH₃); 2,76–3,16 (*m*, CH–CH₃); 5,55 (*d*, *J* = 8, CH–COOH); 8,02–8,53 (*m*, 4 arom. H). MS: 247 (29, M⁺), 204 (49), 176 (33), 161 (27), 148 (65), 133 (73), 132 (82), 121 (67), 105 (100).

3-Methyl-2-(6-brom-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl)buttersäure (**6v**). $[\alpha]_D^{23} = -96,8^\circ$ ($c = 0,309$). IR: 3430 (br.), 1740, 1710–1690, 1605. $^1\text{H-NMR}$: 1,10 ($d, J = 8, \text{CH}_3$); 1,36 ($d, J = 8, \text{CH}_3$); 2,80–3,10 ($m, \text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 5,54 ($d, \text{CH}-\text{COOH}$); 8,02–8,56 ($m, 3 \text{ arom. H}$). MS: 325 (3, M^+), 282 (21), 247 (75), 204 (93), 174 (78), 148 (100), 132 (86), 121 (82), 105 (84).

2-(4-Oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl)-4-methylpentansäure (**6w**). $[\alpha]_D^{27} = -158,0$ ($c = 0,395$). IR: 3400, 1755–1730, 1695, 1605. $^1\text{H-NMR}$: 1,10 ($d, J = 8, \text{CH}_3$); 1,14 ($d, J = 8, \text{CH}_3$); 1,40–1,84 ($m, \text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 2,10–2,66 (m, CH_2); 5,78–5,94 ($m, \text{CH}-\text{COOH}$); 8,05–8,54 ($m, 4 \text{ arom. H}$). MS: 261 (43, M^+), 189 (67), 146 (47), 144 (90), 132 (96), 121 (80), 105 (100).

2-(4-Oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl)-3-phenylpropionsäure (**6x**). $[\alpha]_D^{22} = -213,5^\circ$ ($c = 1,33$) ([14]: $[\alpha]_D^{25} = -213,8^\circ$ (1,6%)). IR: 3450 (br.), 1750, 1690–1680. $^1\text{H-NMR}$: 3,72–3,88 (m, CH_2); 6,06–6,28 (m, CH); 7,26–7,46 ($m, 5 \text{ arom. H}$); 8,02–8,48 ($m, 4 \text{ arom. H}$). MS: 295 (26, M^+), 267 (19), 249 (34), 222 (46), 204 (81), 194 (87), 176 (66), 150 (100), 132 (84), 121 (92), 105 (91).

(4-Oxo-3,4-dihydrochinazolin-3-yl)-alkansäureester **7** (s. Tab. 3). – Die unter **5** erhaltene Lsg. wird i. V. eingedampft, mit 40 ml Orthoameisensäuretriäthylester 6 h unter Rückfluss erhitzt, der Orthoester i. V. abdestilliert und der Rückstand aus EtOH umkristallisiert.

Tab. 3. (4-Oxo-3,4-dihydrochinazolin-3-yl)-alkansäureester **7**

Verbindung	R	X	R ¹	Schmp. [°C]	Ausb. ^{a)} [%] d. Th.	Summenformel	Molmasse
7a	H	CH ₂	C ₂ H ₅	75–77	73	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₃	232,24
7b	6-Br	CH ₂	CH ₃	160–162	49	C ₁₂ H ₁₁ BrN ₂ O ₃	311,14
7c	6-Cl	CH ₂	C ₂ H ₅	146–148	66	C ₁₂ H ₁₁ ClN ₂ O ₃	266,68
7d	H	C(=CH ₂)	CH ₃	132	24	C ₁₂ H ₁₀ N ₂ O ₃	230,22
7e	H	CH(CH ₃)	C ₂ H ₅	97–99	46	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₃	246,26
7f	6,8-Br ₂	CH(CH ₃)	C ₂ H ₅	120	30	C ₁₃ H ₁₂ Br ₂ N ₂ O ₃	404,07

^{a)} Bezogen auf **1**.

Daten für **7a–7c**: [2] [8] [11].

2-(4-Oxo-3,4-dihydrochinazolin-3-yl)acrylsäure-methylester (**7d**). IR: 1745, 1685–1675, 1645, 1605. $^1\text{H-NMR}$: 6,54 ($s, =\text{CH}_2$); 6,78 ($s, =\text{CH}_2$); 7,69–8,20 ($m, \text{H}-\text{C}(6), \text{H}-\text{C}(7), \text{H}-\text{C}(8)$); 8,34 ($d, \text{H}-\text{C}(5)$); 8,47 ($s, \text{H}-\text{C}(2)$). MS: 230 (100, M^+), 199 (33), 171 (67), 146 (55), 130 (76), 119 (30), 104 (29), 103 (36).

2-(4-Oxo-3,4-dihydrochinazolin-3-yl)propionsäure-äthylester (**7e**). IR: 1745, 1675–1670, 1605. $^1\text{H-NMR}$: 1,38 ($t, J = 6, \text{OCH}_2\text{CH}_3$); 1,91 ($d, J = 8, \text{CH}_3\text{CH}$); 4,37 ($q, J = 6, \text{CH}_2\text{O}$); 5,51 ($q, J = 8, \text{CH}$); 7,76–8,17 ($m, \text{H}-\text{C}(6), \text{H}-\text{C}(7), \text{H}-\text{C}(8)$); 8,35 ($d, \text{H}-\text{C}(5)$); 8,61 ($s, \text{H}-\text{C}(2)$). MS: 246 (73, M^+), 200 (64), 173 (100), 146 (83), 129 (93), 118 (22), 104 (43), 103 (41), 92 (12).

2-(6,8-Dibrom-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-3-yl)propionsäure-äthylester (**7f**). IR: 1740, 1690–1680, 1600. MS: 402 (43, M^+), 358 (53), 331 (100), 304 (71), 287 (82), 262 (31), 250 (35), 223 (8), 100 (37).

(4-Oxo-3,4-dihydrochinazolin-3-yl)-alkansäuren **8** (s. Tab. 4). – Methode A. Die unter **5** erhaltene Lsg. wird i. V. eingengt und der Rückstand mit HCOOH (70 ml) 6 bis 10 h unter Rückfluss erhitzt. HCOOH wird i. V. abdestilliert und der Rückstand aus MeOH umkristallisiert.

Methode B. Die Hydrolyse der Ester **7** zu den Säuren **8** erfolgte entsprechend der in [11] gegebenen Arbeitsvorschrift.

Daten für **8a–e**: [2] [8] [11].

2-(4-Oxo-3,4-dihydrochinazolin-3-yl)acrylsäure (**8f**). IR: 1710, 1690–1680, 1645, 1610. $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz): 6,25 ($s, =\text{CH}_2$); 6,52 ($s, =\text{CH}_2$); 7,48–7,95 ($m, \text{H}-\text{C}(6), \text{H}-\text{C}(7), \text{H}-\text{C}(8)$); 8,14 ($d, \text{H}-\text{C}(5)$); 8,26 ($s, \text{H}-\text{C}(2)$). MS: 216 (92, M^+), 171 (100), 146 (54), 130 (46), 119 (31), 104 (27), 103 (24), 92 (18).

2-(4-Oxo-3,4-dihydrochinazolin-3-yl)propionsäure (**8g**). IR: 1720–1715, 1660, 1615. MS: 218 (55, M^+), 200 (16), 174 (80), 173 (48), 146 (100), 129 (88), 119 (22), 118 (29), 104 (24), 103 (34), 102 (17), 91 (14), 77 (13).

3-(4-Oxo-3,4-dihydrochinazolin-3-yl)propionsäure (**8h**). IR: 1715, 1680–1675, 1620. MS: 218 (61, M^+), 173 (41), 159 (5), 146 (100), 130 (30), 129 (52), 119 (25), 118 (36), 103 (6), 102 (9), 91 (11), 77 (10).

3-(6-Brom-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-3-yl)propionsäure (**8i**). IR: 1720, 1690–1680, 1605. MS: 296 (80, M^+), 251 (40), 224 (100), 207 (49), 197 (26), 182 (14), 146 (65), 129 (28), 118 (26), 102 (11), 90 (25).

3-(6,8-Dibrom-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-3-yl)propionsäure (**8k**). IR: 1725, 1680–1675, 1600. MS: 374 (45, M^+), 331 (54), 317 (13), 304 (100), 287 (56), 177 (45), 260 (10), 249 (16), 223 (14), 195 (15).

Tab. 4. (4-Oxochinazolin-3-yl)-alkansäuren **8**

Verbindung	R	X	Schmp. [°C]	Ausb. ^{a)} [%] d. Th.	Summenformel	Molmasse
8a	H	CH ₂	243–245	79; 88 ^{b)}	C ₁₀ H ₈ N ₂ O ₃	204,18
8b	6-Br	CH ₂	275–277	78; 91 ^{b)}	C ₁₀ H ₇ BrN ₂ O ₃	283,08
8c	6-Cl	CH ₂	274–276	74; 88 ^{b)}	C ₁₀ H ₇ ClN ₂ O ₃	238,63
8d	6,8-Br ₂	CH ₂	283–285	69	C ₁₀ H ₆ Br ₂ N ₂ O ₃	361,98
8e	6,8-Cl ₂	CH ₂	284–286	63	C ₁₀ H ₆ Cl ₂ N ₂ O ₃	273,07
8f	H	C(=CH ₂)	206–210	43 ^{b)}	C ₁₁ H ₈ N ₂ O ₃	216,19
8g	H	CH(CH ₃)	205	65 ^{b)}	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O ₃	218,21
8h	H	CH ₂ CH ₂	187–189	82	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O ₃	218,21
8i	6-Br	CH ₂ CH ₂	218–220	61	C ₁₁ H ₉ BrN ₂ O ₃	297,11
8k	6,8-Br ₂	CH ₂ CH ₂	230–232	70	C ₁₁ H ₈ Br ₂ N ₂ O ₃	376,01
8l	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂	123–126	70	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₃	232,24
8m	6-Br	CH ₂ CH ₂ CH ₂	194–196	41	C ₁₂ H ₁₁ BrN ₂ O ₃	311,14
8n	6,8-Br ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂	235–238	53	C ₁₂ H ₁₀ Br ₂ N ₂ O ₃	390,04
8o	6,8-Cl ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂	228	44	C ₁₂ H ₁₀ Cl ₂ N ₂ O ₃	301,13

a) Methode A, Ausbeute bezogen auf **1**.b) Methode B, Ausbeute bezogen auf **7**.

4-(4-Oxo-3,4-dihydrochinazolin-3-yl)buttersäure (**8l**) IR: 1720, 1680–1670, 1615. MS: 232 (67, M⁺), 215 (3), 187 (26), 173 (65), 160 (58), 146 (100), 129 (59), 119 (42), 118 (44), 103 (11), 102 (16), 91 (15), 85 (16).

4-(6-Brom-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-3-yl)buttersäure (**8m**). IR: 1715, 1685–1680, 1615. MS: 310 (83, M⁺), 293 (10), 265 (40), 264 (35), 251 (74), 238 (72), 232 (50), 224 (100), 207 (65), 197 (54), 173 (56), 160 (55), 146 (84), 129 (57), 118 (44).

4-(6,8-Dibrom-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-3-yl)buttersäure (**8n**). IR: 1720, 1685–1680, 1605. MS: 388 (37, M⁺), 345 (28), 344 (30), 331 (64), 318 (56), 304 (100), 287 (56), 277 (50), 251 (16), 224 (30), 197 (18), 87 (79).

4-(6,8-Dichlor-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-3-yl)buttersäure (**8o**). IR: 1715, 1690–1680, 1605. MS: 300 (64, M⁺), 255 (13), 254 (12), 241 (58), 228 (46), 214 (100), 197 (43), 187 (41), 172 (12).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] M. Süsse, S. Johne, *Z. Chem.*, in press.
- [2] W. Lehr-Splawinski, *Zeszyta Nauk Univ. Jagiel. Ser. Nauk Mat.-Przyrod. Mat. Fiz. Chem.* **1959**, 53 (CA: **1961**, 55, 3602).
- [3] R. S. Sinyak, I. A. Mazur, P. M. Steblyuk, P. M. Kochergin, *Farm. Zh. (Kiew)* **1977**, 84.
- [4] Z. Csuros, R. Soos, J. Palinkas, *Acta Chim. (Budapest)* **1970**, 63, 215.
- [5] L. R. Crook, A. B. A. Jansen, K. E. V. Spencer, D. H. Watson, *Brit. Pat.* 1036 694 (CA: **1966**, 65, 16914a).
- [6] F. G. Kathawalo, *US-Patent* 3772279 (CA: **1974**, 80, 59972y).
- [7] D. H. Kim, *J. Heterocycl. Chem.* **1975**, 12, 1323.
- [8] S. Johne, B. Jung, *Pharmazie* **1978**, 33, 299.
- [9] M. Süsse, S. Johne, *DDR-Patent* 155853 (CA: **1983**, 98, 107315g).
- [10] B. R. Baker, M. V. Querry, A. F. Kadish, J. H. Williams, *J. Org. Chem.* **1952**, 17, 35.
- [11] M. Süsse, S. Johne, *J. Prakt. Chem.* **1984**, 326, 342.
- [12] M. Süsse, A. Schaks, S. Johne, **1982**, *DDR-WP* 2384915.
- [13] E. M. van Heyningen, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 6562.
- [14] F. G. M. Stevens, A. C. Mair, *J. Chem. Soc. C* **1971**, 2317.
- [15] M. Gates, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 1675.
- [16] M. Süsse, S. Johne, **1982**, *DDR-WP* 2399800.
- [17] M. Süsse, S. Johne, A. Schaks, **1982**, *DDR-WP* 2456257.
- [18] M. Süsse, S. Johne, A. Schaks, **1983**, *DDR-WP* 2568393.
- [19] M. Süsse, Ch. Bergner, S. Johne, *DDR-Patent* 154933.
- [20] R. Grupe, W. Pietzsch, V. Hagen, E. Göres, *Pharmazie* **1984**, 39, 484.
- [21] J. Schmidt, M. Süsse, S. Johne, *Org. Mass Spectrom.* **1985**, 20, 184.
- [22] R. Dorsch, *J. Prakt. Chem.* **1887**, 33, 45.
- [23] G. Reissenweber, D. Mangold, *Angew. Chem.* **1980**, 92, 196.