

werden kurz über  $\text{CaCl}_2$  getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Um das restliche Wasser aus dem Rückstand zu entfernen, wird dieser mit einem wasserfreien Benzol/Äthanolgemisch versetzt und erneut i. Vak. eingeengt. Der hier verbleibende Rückstand wird durch Kochen mit Benzol/Kohle gereinigt. Nach dem Filtrieren und Einengen i. Vak. wird er aus Äthanol/Wasser umkristallisiert. Rohausbeute: 3,2 g (79,4 %). Schmp.  $180^\circ$ .

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}$  (161,2)

Ber.: C 74,51	H 6,88	N 8,69
Gef.: C 74,15	H 6,49	N 8,81

### 2,3,5-Trimethyl-indol (XX)

6,4 g 4-Toluidin (0,06 Mol), 2,9 g 4-Toluidin-hydrochlorid (0,02 Mol) und 1,8 Acetoin (0,02 Mol) werden 30 Min. zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird das feste Reaktionsgemisch zerkleinert, in 200 g 12proz. Salzsäure gegeben, geschüttelt und filtriert. Der Niederschlag wird mit Wasser gewaschen und aus Äthanol/Wasser umkristallisiert. Rohausbeute: 2,5 g (78,5 %). Schmp. 120 bis  $122^\circ$ . Farblose Kristalle; löslich in Äthanol, Benzol, Aceton; unlöslich in Wasser.

Die Verbindungen in Tab. S. 166 u. f. werden nach den für I, II, VII oder XX gegebenen Vorschriften hergestellt. Alle beschriebenen Verbindungen sind farblose Nadeln oder Kristalle, löslich in Äthanol, Methanol, Aceton, Benzol, wenig löslich in Ligroin, unlöslich in Wasser.

Anschrift: Prof. Dr. H. J. Roth, 53 Bonn, Kreuzbergweg 26

[Ph 24]

A. Kreutzberger \*\*\* und M. U. Uzbek\*\*)

## Ringschluß zum Chinazolon-(4)-System durch Aminomethinylierung\*)

Aus dem Institut für pharmazeutische Chemie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Eingegangen am 9. März 1971)

Zu einer leicht realisierbaren Synthese des Chinazolon-(4)-Ringsystems (V) führt die über die intermediär gebildete Zwischenstufe IV verlaufende Umsetzung des s-Triazins (I) mit Anthranilsäure (IIa) und ihren Derivaten (IIb – f).

### Synthesis of the 4-Quinazolone Ring System

A readily realizable synthesis of the 4-quinazolone ring system is the interaction of s-triazine (I) with anthranilic acid (IIa) and its derivatives (IIb – f), the reaction proceeding via the intermediary stage IV.

\* Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. Karl Ernst Schulte anlässlich der Vollendung seines 60. Lebensjahres in Verehrung gewidmet.

\*\* Als Gast aus dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Istanbul/Türkei.

\*\*\* Als Teil eines Referats vorgetragen im Kolloquium des Chemischen Instituts der Freien Universität Brüssel/Belgien, Oktober 1971

Die aus dem Eingriff nucleophiler Reaktionskomponenten in den s-Triazinring resultierende Primärreaktion läßt sich als eine Aminomethinylierungsreaktion auffassen. Die Isolierung dieser Primärprodukte gelingt bei Erfüllung gewisser konstitutioneller Voraussetzungen mittels Chlorwasserstoff und ist zur Entwicklung einer blausäurefreien Methodik der Gattermannschen Aldehydsynthese herangezogen worden<sup>1-3)</sup>. Stellt jedoch die aktive Methylengruppe von Acetonitrilabkömmlingen das angreifende nucleophile Strukturelement dar, so bildet sich zwar auch das erwartete aminomethinylierte Primärprodukt, doch stabilisiert sich dies durch den Übergang in das Pyrimidinsystem<sup>4)5)</sup>. Ein entsprechender Weg zum kondensierten Pyrimidinringsystem des Chinazolins findet sich in der Umsetzung von s-Triazin mit Anthranilsäure-nitrilen realisiert<sup>6)</sup>.

In Anlehnung an die auf diese Weise verwirklichte leichte Zugänglichkeit der Chinazolone bildete sich die Suche nach einer entsprechenden Synthesemöglichkeit der pharmazeutisches Interesse beanspruchenden Chinazolone als ein erstrebenswertes Ziel heraus. Die Bedeutung dieser Substanzklasse spiegelt sich einerseits an der hervorragenden hypnotischen Wirksamkeit verschiedener Derivate, wie des Methaqualons, wider<sup>7)</sup>. Daneben finden sich unter den Chinazolonen aber auch Vertreter mit ausgeprägter Antimalaria-<sup>8)</sup>, Antihistamin-<sup>9)</sup>, Antivirus-<sup>10)</sup> und Cobalaminwirksamkeit<sup>11)</sup>, ferner solche mit anticonvulsiver<sup>12)</sup>, antibakterieller<sup>13)</sup> und diuretischer<sup>14)</sup> Aktivität und schließlich weitere, die zum Schutz gegen Strahlungsschäden eingesetzt werden können<sup>15)</sup>.

Die Untersuchungen zeigten, daß Anthranilsäure-methylester durchaus der Reaktion mit s-Triazin zugänglich ist und zur Bildung von Chinazolone-(4) (Va) führt. Da sich mit der Anthranilsäure selbst (IIa) jedoch bessere Ausbeuten erzielen lassen, wurden für die Umsetzungen mit ihren im aromatischen Kern substituierten Derivaten jeweils die freien Säureformen eingesetzt. Der weite Anwendungsbereich dieser Synthese zeichnet sich an der sowohl mit monosubstituierten Anthranilsäuren, wie ihrem

1 A. Kreutzberger, Arch. Pharmaz. 302, 828 (1969)

2 A. Kreutzberger, Z. Chem. 10, 383 (1970)

3 A. Kreutzberger, Arch. Pharmaz. 304, 362 (1971)

4 A. Kreutzberger und D. Abel, Arch. Pharmaz. 301, 881 (1968)

5 A. Kreutzberger und D. Abel, Arch. Pharmaz. 303, 715 (1970)

6 A. Kreutzberger und M. F. G. Stevens, J. chem. Soc. (London) 1969C, 1282.

7 H. Eberhardt, K. J. Freundt und J. W. Langbein, Arzneimittel-Forsch. 12, 1087 (1962)

8 P. C. Basu, M. S. Dhatt, S. Prakash, H. I. Bami und H. Singh, J. sci. ind. Res. (New Delhi), Sect. C. 21, 245 (1962)

9 G. Mučević, H. Stötzer und H. Wick, Arzneimittel-Forsch. 15, 613 (1965)

10 B. M. Gupta, U. Agarwal und S. K. Khan, Indian J. exptl. Biol. 1, 61 (1963)

11 D. Perlman und J. M. Barrett, Canad. J. Microbiol. 4, 9 (1958)

12 C. Bianchi und A. David, J. Pharmacy Pharmacol. 12, 501 (1960)

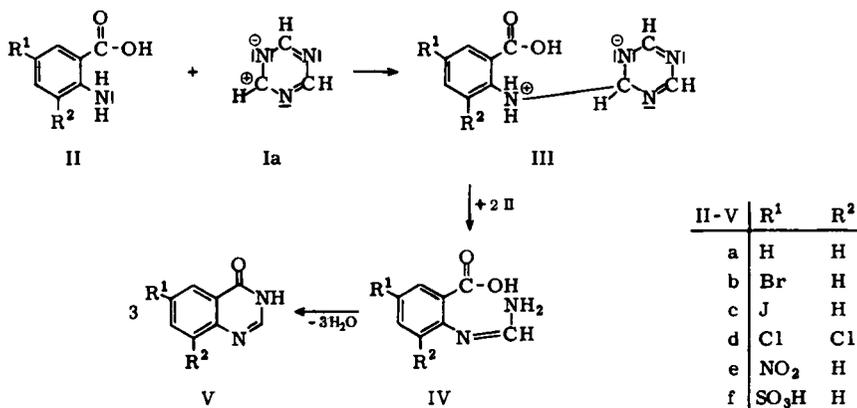
13 D. Libermann und F. Boyer, C. R. hebd. Seances Acad. Sci. 227, 377 (1948)

14 D. W. Hallesy und K.-F. Benitz, Arzneimittel-Forsch. 13, 665 (1963)

15 T. J. Haley, A. M. Fleisher und L. Mavis, Nature (London) 195, 1012 (1962)

5-Brom- (IIb), 5-Jod- (IIc), 5-Nitro- (IIe) und 5-Sulfoderivat (IIf), als auch mit ihren mehrfach substituierten Abkömmlingen, wie der 3,5-Dichlor-anthranilsäure (II d), möglichen Durchführbarkeit ab.

Die Auslösung des Reaktionsmechanismus ist in einem nucleophilen Eingriff der Aminogruppe von II in das positivierte C-Atom der mit der Grundform des s-Triazins in Mesomerie stehenden Grenzform Ia zu suchen. Dieser zu dem Intermediärprodukt III führende Eingriff kann sich zweimal wiederholen und resultiert unter simultaner Spaltung des s-Triazinringes in der Ausbildung des aminomethinylierten Anthranilsäurederivates IV, das sich schließlich unter Eliminierung von  $H_2O$  zum Chinazolon-(4)-ringsystem (V) cyclisiert.



Die dargestellten Chinazolone-(4) weisen in ihren IR-Spektren im Frequenzbereich der Doppelbindungen 2 bis 3 starke, charakteristische Absorptionsbanden auf, von denen die zwischen  $1725 - 1675\text{ cm}^{-1}$  liegende Valenzschwingungen der O=C-Gruppe, die zwischen  $1620 - 1610\text{ cm}^{-1}$  auftretende solchen der C=N-Gruppierung zuzuordnen ist<sup>16)</sup>. Der chemische Strukturbeweis der durch Umsetzung von I mit II erhaltenen Endprodukte V liegt in deren Identität mit den entsprechenden, durch Gegen-synthese, wie Cyclisierung der Ammoniumsalze von N-Formyl-anthranilsäuren<sup>17)</sup> oder Einführung der betreffenden Substituenten in das präformierte Chinazolon-(4)-ringsystem<sup>18)</sup>, dargestellten Verbindungen.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Verband der Chemischen Industrie danken wir für die Förderung dieser Arbeit durch Sachbeihilfen.

16 H. Culbertson, J. C. Decius und B. E. Christensen, J. Amer. chem. Soc. 74, 4834 (1952)

17 A. Bischler und E. Burkart, Ber. dtsch. chem. Ges. 26, 1349 (1893)

18 J. S. Morley und J. C. E. Simpson, J. chem. Soc. (London) 1948, 360

## Beschreibung der Versuche

Schmp.: Heitzschmikroskop nach Kofler; IR-Spektren: Photometer 457 (Perkin-Elmer), KBr.

### Chinazolon-(4) (Va)

a) Eine Lösung von 4,5 g (0,03 Mol) Anthranilsäure-methylester, 2,4 g (0,03 Mol) s-Triazin (I) und 3 Tropfen Piperidin in 70 ml absol. Äthanol wurde 8 Std. zum Sieden erhitzt. Die während des Abkühlens und Einengens ausgefallenen Kristalle zeigten nach dem Umkristallisieren aus Äthanol einen Schmp. von 216°. Ausbeute: 2,5 g (57 % d. Th.).

b) Nach 8stdg. Erhitzen einer Lösung von 4,1 g (0,03 Mol) Anthranilsäure (IIa), 2,4 g (0,03 Mol) I und einer katalyt. Menge Piperidin in 70 ml absol. Äthanol wurden beim Aufarbeiten durch Abdampfen und Umkristallisieren 3,4 g (77,6 % d. Th.) Va als farblose Kristalle erhalten. Schmp. und Misch-Schmp. mit authentischer Substanz<sup>17) 19)</sup> 216°. IR: 1680, 1655, 1615 cm<sup>-1</sup>.

C <sub>8</sub> H <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O (146,1)	Ber.:	C 65,75	H 4,14	N 19,17
	Gef.:	C 65,60	H 4,08	N 19,05

### 6-Brom-chinazolon-(4) (Vb)

Eine mit wenigen Tropfen Piperidin versetzte Lösung von 2,2 g (0,01 Mol) 5-Brom-anthranilsäure<sup>20)</sup> (IIb) und 0,8 g (0,01 Mol) s-Triazin (I) in 50 ml absol. Äthanol wurde 8 Std. unter Rückfluß erhitzt. Das erhaltene Rohprodukt zeigte nach Umkristallisation aus einem Aceton-Benzol-Gemisch einen Schmp. von 274 – 275°, der nach Mischen mit authent. Substanz<sup>21) 22)</sup> konstant blieb. Ausbeute: 1,8 g (80 % d. Th.). IR: 1680, 1615 cm<sup>-1</sup>.

C <sub>8</sub> H <sub>5</sub> BrN <sub>2</sub> O (225,1)	Ber.:	C 42,70	H 2,24	Br 35,51	N 12,45
	Gef.:	C 42,50	H 2,27	Br 35,58	N 12,33

### 6-Jod-chinazolon-(4) (Vc)

Durch 8stdg. Erhitzen von 5,3 g (0,02 Mol) 5-Jod-anthranilsäure<sup>23)</sup> (IIc), 1,6 g (0,02 Mol) s-Triazin (I) und einigen Tropfen Piperidin in 60 ml absol. Äthanol unter Rückfluß wurde eine farblose Festschmelze erhalten, die nach dem Umkristallisieren aus Äthanol bei 274 – 275° schmolz und sich mit authentischer Substanz<sup>24) 25)</sup> als identisch erwies. Ausbeute: 4,1 g (75,3 % d. Th.). IR: 1675, 1615 cm<sup>-1</sup>.

C <sub>8</sub> H <sub>5</sub> JN <sub>2</sub> O (272,1)	Ber.:	C 35,32	H 1,85	J 46,65	N 10,30
	Gef.:	C 35,20	H 1,91	J 46,53	N 10,05

19 M. T. Bogert und W. F. Hand, J. Amer. chem. Soc. 24, 1031 (1902)

20 A. S. Wheeler, J. Amer. chem. Soc. 31, 565 (1909)

21 M. T. Bogert und W. F. Hand, J. Amer. chem. Soc. 28, 94 (1906)

22 B. R. Baker, R. E. Schaub, J. P. Joseph, F. J. McEvoy und J. H. Williams, J. org. Chemistry 17, 141 (1952)

23 V. H. Wallingford und P. A. Krueger, Org. Syntheses Coll. Vol. II, 349 (1943)

24 M. R. Subbaram, J. Madras Univ. 24B, 183 (1954)

25 J. Maillard, M. Benard, M. Vincent, Vo-Van-Tri, R. Jolly, R. Morin, M. Benharkate und C. Menillet, Chim. Therap. 2, 231 (1967)

**6,8-Dichlor-chinazolon-(4) (Vd)**

Eine aus 2,1 g (0,01 Mol) 3,5-Dichlor-anthranilsäure<sup>26)</sup> (IIId), 0,8 g (0,01 Mol) s-Triazin (I), einer katalyt. Menge Piperidin und 50 ml absol. Äthanol bestehende Lösung ergab nach 8 stdg. Erhitzen unter Rückfluß ein farbloses Kristallinat, das aus Aceton umkristallisiert wurde. Ausbeute: 1,7 g (79 % d. Th.). Schmp. und Misch-Schmp. mit authent. Substanz<sup>27)</sup> 28) 338 – 340°. IR: 1700, 1610  $\text{cm}^{-1}$ .

$\text{C}_8\text{H}_4\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ (215,0)	Ber.:	C 44,86	H 1,87	Cl 32,97	N 13,02
	Gef.:	C 44,65	H 1,65	Cl 32,71	N 13,12

**6-Nitro-chinazolon-(4) (Ve)**

Nach dem Erhitzen einer Lösung von 1,8 g (0,01 Mol) 5-Nitro-anthranilsäure<sup>29)</sup> (IIe) und 0,8 g (0,01 Mol) s-Triazin (I) in 50 ml absol. Äthanol unter Rückfluß während 8 Std. in Gegenwart einer katalyt. Menge Piperidin wurde ein farbloses Kristallinat erhalten, das nach Reinigung durch Umkristallisation aus Äthanol und nachfolgende Sublimation einen Schmp. von 286 – 287° aufwies und in allen Eigenschaften mit authent. Substanz<sup>18)</sup> 22) 30) übereinstimmte. Ausbeute: 1,0 g (50 % d. Th.). IR: 1675, 1615  $\text{cm}^{-1}$ .

$\text{C}_8\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_3$ (191,1)	Ber.:	C 50,26	H 2,64	N 21,99
	Gef.:	C 49,99	H 2,84	N 21,70

**6-Sulfo-chinazolon-(4) (Vf)**

6,5 g (0,03 Mol) 5-Sulfo-anthranilsäure<sup>31)</sup> (IIf) und 2,4 g (0,03 Mol) s-Triazin (I) wurden in 90 ml absol. Äthanol nach Zufügen einiger Tropfen Piperidin 6 Std. unter Rückfluß erhitzt. Die nach Abdampfen des Lösungsmittels und Abkühlen ausgefallene Festsubstanz wurde durch Auflösen in Wasser und Ausfällen mit verd. HCl gereinigt und erwies sich als identisch mit authent. Substanz<sup>25)</sup>. Ausbeute: 5,8 g (85 % d. Th.). Schmp. > 330°. IR: 1725, 1660, 1620  $\text{cm}^{-1}$ .

$\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ (226,2)	Ber.:	C 42,47	H 2,67	N 12,38	S 14,17
	Gef.:	C 42,25	H 2,74	N 12,51	S 13,88

26 E. R. Atkinson und P. M. Mitton, J. Amer. chem. Soc. 69, 3142 (1967)

27 K. Tsuda, S. Fukushima, H. Ichikawa, S. Yoshida und G. Ishii, J. pharmac. Soc. Japan 62, 69 (1942)

28 B. R. Baker, R. E. Schaub, J. P. Joseph, F. J. McEvoy und J. H. Williams, J. org. Chemistry 17, 149 (1952)

29 H. Rupe, Ber. dtsch. chem. Ges. 30, 1097 (1897)

30 M. T. Bogert und G. A. Geiger, J. Amer. chem. Soc. 34, 524 (1912)

31 Farbenfabriken vorm. Friedr. Bayer & Co., Dtsch. Reichs-Pat. 296941 (1917); C. 1917, I, 717