

Kurzmitteilung

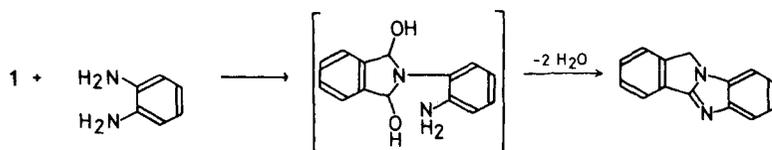
Zur Umsetzung von Aminen mit *o*-Phthalaldehyd, 1. Mitt.

Synthese von 5,11-Dihydroisoindolo[2,1-a]chinazolin

Jutta Troschütz

Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn, An der Immenburg 4, 5300 Bonn-Endenich
Eingegangen am 24. April 1980

Es ist bekannt, daß aliphatische und aromatische Monoamine mit *o*-Phthalaldehyd (**1**) unter geeigneten Bedingungen zu Phthalimidinen reagieren^{1,2,3}. Diamine vom *o*-Phenylendiamintyp reagieren zu Isoindolobenzimidazolen^{4,5,6}.

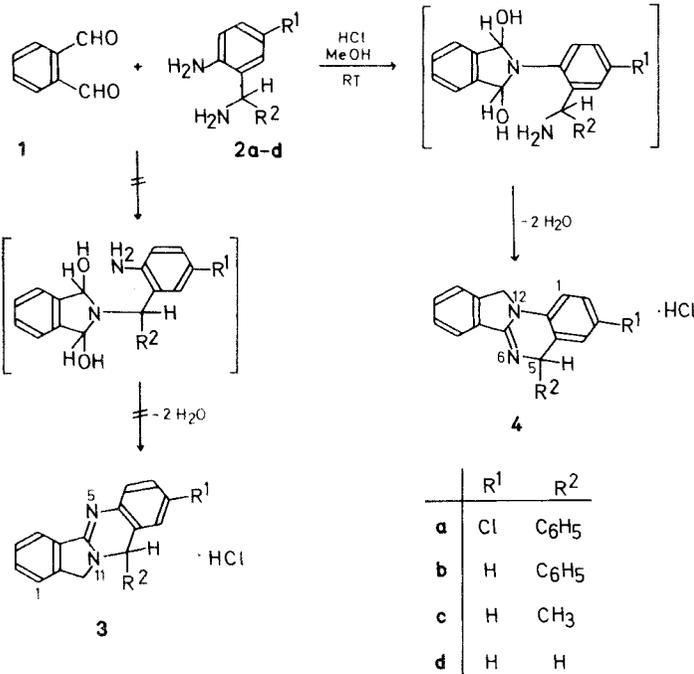


Diamine mit aliphatischer und aromatischer Aminogruppe sind bisher in ihrem Reaktionsverhalten gegenüber **1** nicht untersucht worden.

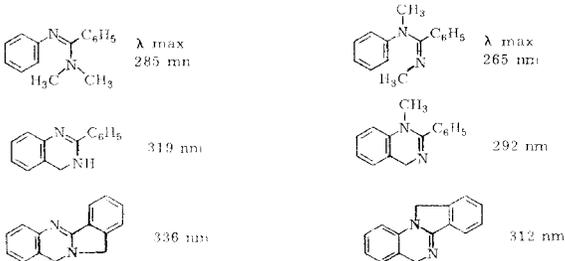
Die Umsetzung der *o*-Aminobenzylamine **2a–d** mit **1** in saurer Lösung führt nach wenigen Minuten Reaktionszeit zu farblosen, blau fluoreszierenden, dc-einheitlichen Hydrochloriden. Die Summenformeln der zugehörigen Basen erlauben den Rückschluß, daß **2** in Analogie zu *o*-Phenylendiamin mit **1** im Verhältnis 1 : 1 unter zweimaliger Kondensation reagiert hat. Da aber in **2** zwei unterschiedlich reaktive Aminogruppen vorhanden sind, sind zwei isomere Reaktionsprodukte denkbar, nämlich das 10,12-Dihydro-isoindolo[1,2-*b*]chinazolin **3** oder das 5,11-Dihydro-isoindolo[2,1-*a*]chinazolin **4**. (s. Seite 730 oben).

Die Entscheidung zugunsten Struktur **4** wird folgendermaßen begründet:

1. *Vergleich der spektralen Daten von 3d und 4d*: **3d** wurde nach Gabriel⁷⁾ aus *o*-Nitrobenzylchlorid und Phthalimid-Kalium hergestellt. Unterschiedliche R_f-Werte und Schmelzpunktsdepression der Mischung von **3d** und der aus **2d** mit **1** hergestellten Verbindung sprechen gegen deren Identität. Die IR-Spektren von **3d** und **4d** unterscheiden sich u. a. sehr deutlich durch die Lage der –C=N-Bande bei 1630 bzw. 1670 cm⁻¹. Maßgeblich für das Auftreten der Iminbande bei 1630 cm⁻¹ in **3d** ist die gegenüber **4d** zusätzliche Konjugation mit einem Aromaten. Das UV-Spektrum der hergestellten Verbindungen mit längstwelligem Maximum bei 312 nm scheint zunächst auf Struktur **3** hinzudeuten



(7 konjugierte Doppelbindungen in **3**, 4 konjugierte Doppelbindungen in **4**). Vergleicht man aber substituierte 3,4- und 1,4-Dihydrochinazoline mit ihren zwischen Position 4 und 4a ringgeöffneten Analoga⁸⁾ und mit **3d** und **4d**, so ergibt sich folgendes Bild:



Hier wird deutlich, daß die hergestellten Verbindungen sich gut in die Reihe der 1,4-Dihydrochinazoline einfügen.

Im ¹H-NMR-Spektrum von **4d** treten je zwei Methylenprotonen bei 4,68 ppm und 4,9 ppm auf, im Spektrum von **3d** bei 4,3 ppm und 4,75 ppm. Diese Signallage stimmt mit Literaturangaben überein, wonach die Methylenprotonen im N-Methylphthalimidin bei 4,37 ppm auftreten¹⁾, im N-Phenylphthalimidin bei 4,75 ppm⁹⁾ und im 2-Phenyl-3,4-dihydrochinazolin bei 4,69 ppm⁸⁾. Damit ist die eindeutige Zuordnung der jeweils auftretenden Signale für Methylenprotonen möglich.

2. *Einfluß des Reaktionsmilieus*: Der Reaktionsverlauf muß so gedeutet werden, daß die Aminogruppe mit der größten Nucleophilie den Primärangriff zum cyclischen Halbaminol (s. Formelschema 2) durchführt. Im sauren Milieu der Umsetzung von **1** mit **2** muß die aromatische Aminogruppe zuerst reagieren, da sie in geringerem Umfang protoniert ist. Die Reaktion muß zu Struktur **4** führen. Diese Überlegung scheint gerechtfertigt: Führt man nämlich die Umsetzung von **1** mit **2** in Methanol ohne Protonen durch, so entstehen **3** und **4** nebeneinander. Bringt man **2d** mit **1** in dieser Weise zur Reaktion, fällt nach wenigen Minuten ein Gemisch von **3d** und **4d** aus. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum kann aus dem Verhältnis der Signalintensität von **3d** und **4d** auf einen Anteil von ca. 60 % an **3d** im Gemisch geschlossen werden.

Herrn Prof. Dr. A. W. Frahm, Bonn, danke ich für wertvolle Diskussionsbeiträge bei der Interpretation der Spektren.

Experimenteller Teil

Allgemeine Arbeitsvorschrift

1 mmol **2a–d** wird in 20 ml 2N-HCl gelöst und mit 10 ml 10N-HCl und 1 mmol **1** in 4 ml Methanol versetzt. Die Lösung färbt sich rosa bis rot. Nach wenigen Minuten fällt ein farbloser Niederschlag aus, der intensiv blau fluoresziert. Der Niederschlag wird 2mal umkristallisiert. Aus dem Hydrochlorid wird mit K_2CO_3 die Base freigesetzt.

3-Chlor-5-phenyl-5,11-dihydroisindolo[2,1-a]chinazolin (**4a**)

Farblose Kristalle, Schmp.: 169–172° (Methanol) Ausb.: 89 % d. Th. **4a-HCl**: Schmp.: 328°. IR(KBr): 3050 (CH), 2850 (CH), 1660 cm^{-1} (C=N). – UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}}(\log \epsilon) = 206$ (4,48), 240 (4,26), 276 (3,60), 282 (3,65), 312 nm (3,69). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7,9–6,7 (m; 12 H arom.), 5,9 (s; CH), 4,72 (s; CH_2). – MS (70 eV): $m/e = 330$ (17 % M^+), 253 (100 %). $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{Cl}$ Ber.: 330, 0919; Gef.: 330, 0911.

5-Phenyl-5,11-dihydroisindolo[2,1-a]chinazolin (**4b**)

Farblose Kristalle, Schmp.: 156–159° (Methanol) Ausb.: 73 % d. Th. **4b-HCl**: Schmp.: 313°. MS (70 eV): $m/e = 296$ (20 % M^+), 219 (100 %). $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_2$.

5-Methyl-5,11-dihydroisindolo[2,1-a]chinazolin (**4c**)

Hellgelbes Öl, instab. **4c-HCl**: Schmp.: 264°, Ausb.: 55 % d. Th. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 8,1–6,82 (m; 8 H arom.), 5,04 (q; CH, $J = 7$ Hz), 4,8 (s; CH_2), 1,53 (d; CH_3 , $J = 7$ Hz). MS (70 eV): $m/e = 234$ (18 % M^+), 219 (100 %). $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2$.

5,11-Dihydroisindolo[2,1-a]chinazolin (**4d**)

Farblose Kristalle, Schmp.: 154–157° (Wasser), Ausb.: 65 % d. Th. **4d-HCl**: Schmp.: 290°. IR(KBr): 3050 (CH), 2820 (CH), 1670 cm^{-1} (C=N). – UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}}(\log \epsilon) = 206$ (4,58), 238 (4,35), 275 (3,69), 282 (3,78), 312 nm (3,73). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7,95–6,67 (m; 8 H arom.), 4,9 (s; CH_2), 4,68 (s; CH_2). MS (70 eV): $m/e = 220$ (38 % M^+). $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2$.

10,12-Dihydroisindolo[1,2-b]chinazolin (3d)

IR(KBr): 3050 (CH), 2820 (CH), 1620 cm^{-1} (C=N). – UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}}(\log \epsilon) = 206 (4,51), 242 (4,37), 336 (3,98)$. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7,95–6,92 (m; 8 H arom.), 4,75 (s; CH_2), 4,3 (s; CH_2). MS (70 eV): $m/e = 220 (52\% \text{ M}^+)$. $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2$.

Literatur

- 1 T. DoMinh, A. L. Johnson, J. E. Jones und P. P. Senise jr., *J. Org. Chem.* **42**, 4217 (1977).
- 2 S. S. Simons und D. F. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **98**, 1098 (1976).
- 3 T. Amano und T. Sakano, *Yakugaku Zasshi* **89**, 164 (1969); *C. A.* **70**, 99665a (1969).
- 4 J. Thiele und K. G. Falk, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **347**, 112 (1906).
- 5 B. Lal und A. P. Bhaduri, *Ind. J. Chem.* **15B**, 359 (1977).
- 6 A. P. Bindra und J. A. Elix, *Tetrahedron* **26**, 3749 (1970).
- 7 H. S. Gabriel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **45**, 713 (1912).
- 8 J. G. Smith und J. M. Sheepy, *J. Heterocycl. Chem.* **12**, 231 (1975).
- 9 R. E. Ludt und C. R. Hauser, *J. Org. Chem.* **36**, 1607 (1971).

[KPh 181]