

3-Chlor-2-phenylpropionsäureretropylester · HCl (7)

Weisse Kristalle, Schmp. 178° (MeOH/Äther), Schmp. ¹⁰⁾ 167–170°, Schmp. ¹¹⁾ 180°. Ausbeute 63 % d. Th.,

IR: 1730 cm⁻¹ (C=O). NMR (CDCl₃): δ = 2,75 (d, 3H, N-CH₃, C-9), 3,53–4,28 (m, 5H, -CH₂-, β-C-Atom; -CH-, α-C-Atom, C-1 u. C-5), 5,17 (m, 1H, -CH-, C-3), 7,35 (s, 5H, arom. Protonen). C₁₇H₂₃Cl₂NO₂ (344,3). Ber.: C 59.31 H 6.73 N 4.01 Cl 20.60; Gef.: C 59.45 H 6.76 N 4.10 Cl 20.52.

4-Chlor-2-phenylbuttersäureretropylester · HCl (8)

Weisse Kristalle, Schmp. 164–165° (CHCl₃/Äther), Ausbeute 57 % d. Th.

IR: 1725 cm⁻¹ (C=O). NMR (CDCl₃): δ = 2,72 (d, 3H, N-CH₃, C-9), 3,25–4,00 (m, 5H, -CH₂-, γ-C-Atom; -CH-, α-C-Atom, C-1 u. C-5), 5,08 (m, 1H, -CH-, C-3), 7,30 (s, 5H, arom. Protonen). C₁₈H₂₅Cl₂NO₂ (358,3). Ber.: C 60.34 H 7.03 N 3.91 Cl 19.79; Gef.: C 60.60 H 6.87 N 3.96 Cl 19.73.

5-Chlor-2-phenylvaleriansäureretropylester · HCl (9)

Weisse Kristalle, Schmp. 182–183° (CHCl₃/Äther), Ausbeute 64 % d. Th.

IR: 1725 cm⁻¹ (C=O). NMR (CDCl₃): δ = 2,71 (d, 3H, N-CH₃, C-9), 3,40–3,83 (m, 5H, -CH₂-, δ-C-Atom; -CH-, α-C-Atom, C-1 u. C-5), 5,08 (m, 1H, -CH-, C-3), 7,30 (s, 5H, arom. Protonen). C₁₉H₂₇Cl₂NO₂ (372,3). Ber.: C 61.29 H 7.31 N 3.76 Cl 19.04; Gef.: C 61.30 H 7.31 N 3.99 Cl 19.25.

10 R. Wolffenstein und L. Mamlock, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 41, 723 (1908).

11 U. Amschler, Arch. Pharm. (Weinheim) 306, 943 (1973).

12 Handbook of Chemistry and Physics, CRC Press Cleveland, Ohio, 1970/1971.

Anschrift: Prof. Dr. O. Wassermann, D-23 Kiel, Hospitalstrasse 4–6.

[Ph 615]

Hans Möhrle* und Christian-Michael Seidel

Eine neue Synthese für Arborin und strukturanaloge 4(1H)-Chinazolinone, 2. Mitt.

Aus dem Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin
(Eingegangen am 2. Juli 1975).

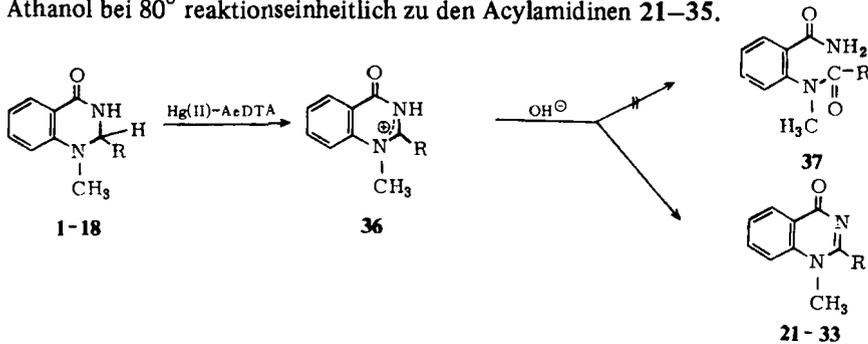
Acylaminale vom Typ in 2-Stellung substituierter 2,3-Dihydro-1-methyl-4(1H)-chinazolinone wurden durch Quecksilber(II)-AeDTA in die Titelverbindungen übergeführt.

A New Synthesis for Arborine and 4(1H)-Quinazolinones with Analogous Structures, 2.

Acylaminale like 2,3-dihydro-1-methyl-4(1H)-quinazolinones, substituted in 2-position, were dehydrogenated to the title compounds with mercuric EDTA.

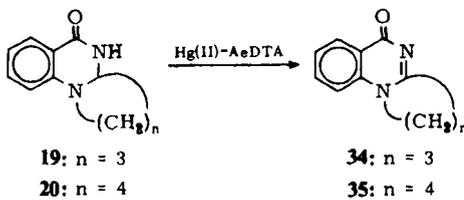
*) Herrn Professor Dr. L. Birkofer zur Vollendung des 65. Lebensjahres gewidmet.

Die mit dem Ziel einer neuen Arborin-Synthese projektierte Hg(II)-AcDTA-Dehydrierung der N(1)-tertiären Acylaminale 1–7, 10–12, 14–16¹⁾ und der tricyclischen Analoga 19 und 20¹⁾ führte beim Einsatz von sechs Oxid.-Äquiv. Reagens in 50proz. Äthanol bei 80° reaktionseinheitlich zu den Acylamidinen 21–35.



Nr.	R	Nr.	R
1	-H	21	-H
2	-CH ₃		Glycorin
3	-CH ₂ -CH ₃	22	-CH ₃
4	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃		Glomerin
5	-CH(CH ₃) ₂	23	-CH ₂ -CH ₃
6	-Cyclohexyl		Homoglomerin
7	-CH ₂ -C ₆ H ₅	24	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃
8	-CH-C ₆ H ₅ CH ₃	25	-CH(CH ₃) ₂
9	-CH(C ₆ H ₅) ₂	26	-Cyclohexyl
10	-CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₅	27	-CH ₂ -C ₆ H ₅
11	-CH=CH-C ₆ H ₅		Arborin
12	-C ₆ H ₅	28	-CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₅
13		29	-CH=CH-C ₆ H ₅
14		30	-C ₆ H ₅
15		31	
16		32	
17		33	
18			

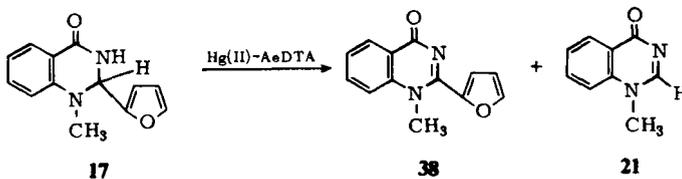
1 H. Möhrle und Chr.-M. Seidel, Arch. Pharm. (Weinheim), 309, 503 (1976).



N-Acyl-N-methyl-anthranilsäureamide des Typs 37, die bei einer hydrolytischen Ringöffnung des intermediären Acylamidinium-Kations 36 als Reaktionsprodukte möglich wären²⁾, konnten in keinem Fall isoliert werden. Auch das DC des Gesamtansatzes zeigte neben dem jeweiligen Dehydrierungsprodukt ausschließlich – wenn überhaupt – Substanzflecke des korrespondierenden Ausgangsaminals bzw. von dessen Hydrolyseprodukt N-Methylanthranilsäureamid.

Die Rutaceen-Alkaloide Arborin und Glycorin sowie die von *Schildknecht*³⁾ entdeckten Arthropoden-Abwehrsekrete Glomerin und Homoglomerin konnten auf diese Weise in guten Ausbeuten und hoher Reinheit dargestellt werden.

Versuche, 8, 9 und 13 zu den entsprechenden Acylamidinen zu dehydrieren, blieben aufgrund der extremen Schwerlöslichkeit dieser Verbindungen in 50proz. Äthanol erfolglos.

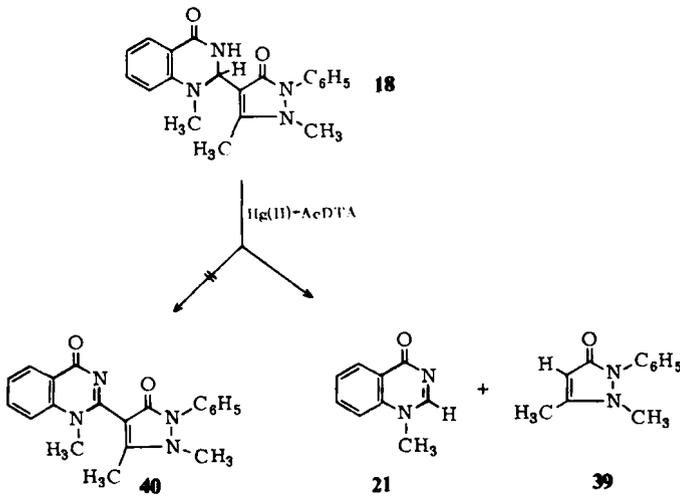


Abweichend von der „normalen“ Edukt/Produkt-Korrelation verlief die Dehydrierung des Furfylderivats 17, die nach der DC-Analyse der Rohbasenfraktion überraschenderweise ein Gemisch aus zwei Komponenten lieferte, welche durch PSC getrennt bzw. dc einheitlich dargestellt werden konnten.

Das dabei in nur sehr geringer Menge anfallende Produkt konnte aufgrund seiner spektralen Daten eindeutig als das „erwartete“ Dehydrierungsprodukt 38 identifiziert werden. Für die Hauptkomponente ergab sich dagegen aufgrund der spektralen Eigenschaften und durch einen IR-spektroskopischen Vergleich mit authentischer Substanz die Struktur des 1-Methyl-4(1H)-chinazolinons (21).

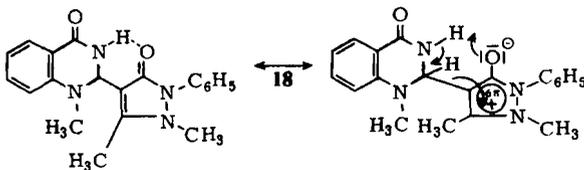
2 H. Möhrle und Chr.-M. Seidel, *Monatsh. Chem.*, im Druck.

3 H. Schildknecht, W.F. Wenneis, K.H. Weis und U. Maschwitz, *Z. Naturforsch.* 21b, 121 (1966).

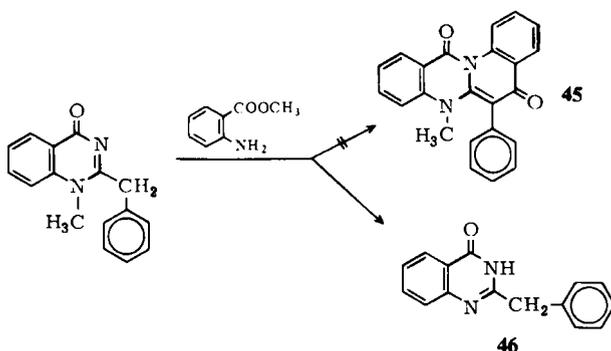


Beim Umsatz des Antipyrinylderivats **18** mit Hg(II)-AcDTA unter Standardbedingungen konnten wir keine analytisch relevante Quecksilberabscheidung beobachten, die Aufarbeitung des Ansatzes lieferte jedoch nicht das unveränderte Ausgangsaminal, sondern ergab vielmehr ein Gemisch aus zwei Produkten, die durch fraktionierte Kristallisation aus Äthylacetat getrennt und aufgrund ihrer spektralen Daten als 1-Methyl-4(1H)-chinazolinon (**21**) und 1-Phenyl-2,3-dimethylpyrazolin-5-on (**39**) erkannt wurden.

Dieser überraschende Reaktionsverlauf, bei dem das „erwartete“ Dehydrierungsprodukt **40**, das wir zum analytischen Vergleich durch MnO₂-Oxidation von **18** synthetisierten, nicht einmal dc nachweisbar war, entspricht formal dem Hauptabbauweg im Massenspektrum und läßt sich entsprechend dem folgenden Reaktionsschema durch einen einer *McLafferty*-Umlagerung entsprechenden intramolekularen H-Transfer erklären, der über einen 6-gliedrigen, cyclischen koplanaren Übergangszustand, in dem das Acylaminal-Amid-NH als Donor und der Pyrazolinon-Sauerstoff als Acceptor fungieren, zu **21** und unter prototroper Isomerisierung des intermediären heterocyclischen antiaromatischen 8- π -Systems **41** zu **39** führt.



Nach einem früher von uns angewandten Prinzip zur Darstellung kondensierter Heterocyclen⁴⁾ sollte aus Arborin durch Umsatz mit Anthranilsäuremethylester über eine Acylierung der aktiven Methylengruppe mit gekoppeltem Ringschluß unter Eliminierung von Ammoniak das tetracyclische Chinolino[2,1-b]chinazolin-System **45** erhalten werden. Dabei konnte aber lediglich eine Demethylierung zum 2-Benzyl-4(3H)-chinazolinon (**46**) (Glycosminin) beobachtet werden, dessen Struktur spektroskopisch und durch eine unabhängige Vergleichssynthese gesichert wurde.



Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Unterstützung der Arbeit.

Beschreibung der Versuche

IR-Spektren: Perkin-Elmer Spektralphotometer 237 und 421; NMR-Spektren⁵⁾: Varian A-60A und T60 (60 MHz), Tetramethylsilan innerer Standard; chem. Verschiebung in ppm nach der δ -Skala; MS: CH 7 Varian Mat, Ionisationsspannung 70 eV; Kieselgel F 254 DC-Alufolien „Merck“, Laufstrecke 10 cm.

Fließmittel (FM) 1: Benzol/Äthylacetat 1+1

Fließmittel (FM) 2: Aceton/Äthylacetat/Isopropanol 1+1+1

Fließmittel (FM) 3: Aceton/Äthylacetat/Isopropanol 2+2+1

Fließmittel (FM) 4: Aceton/Äthylacetat/Isopropanol 1+3+1

Hg(II)-AeDTA-Dehydrierung *N*(1)-tertiärer Acylaminale

Allgemeine Arbeitsvorschrift: Entsprechend Möhrle und Gundlach⁶⁾ mit 6 Oxid-Äquiv..

Hg(II)-AeDTA (aus gelbem Quecksilber(II)oxid und Dinatrium-AeDTA).

Bei der Aufarbeitung wurden aus dem Gesamtfiltrat die organischen Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert, die verbleibende wäßr. Phase mit Ammoniak alkalisiert und mit Chloroform

4 H. Möhrle und Chr.-M. Seidel, Chem. Ber. 106, 1595 (1973).

5 NMR-Spektren bereits beschriebener Verbindungen wurden aufgenommen und bestätigten nach Lage, Aufspaltung und Intensitäten der Absorptionen die angegebene Struktur. Nähere Angaben s. Christian-Michael Seidel, Dissertation Freie Universität Berlin 1975.

6 H. Möhrle und P. Gundlach, Arch. Pharm. (Weinheim) 302, 291 (1969).

extrahiert. Der Chloroformextrakt wurde nach Trocknung über Natriumsulfat i. Vak. eingedampft und die jeweiligen Rohbasen nach orientierender DC-Analyse durch Kristallisation gereinigt.

Die abgeschiedene Quecksilbermenge wurde rhodanometrisch bestimmt.

1-Methyl-4(1H)-chinazolinon (Glycorin) (21)

1 g 1 wurde 120 Min. dehydriert. Bei der Aufarbeitung wurde die wäßr. Phase nach Ammoniakzugabe zusätzlich mit Ammoniumsulfat gesättigt und anschließend mit Chloroform extrahiert. Farblose, hygroskopische Kristalle, die nach dem Umkristallisieren aus Äthylacetat über P_2O_5 i. Vak. getrocknet wurden. Abgesch. Hg: 1,294 g (104,6 %). Ausb.: 920 mg (93 %); Schmp. 140–141° (Lit.⁷): 145–147°. DC: Rf = 0,12 (FM 3). IR (KBr): 1635 cm^{-1} (CO-Val.).

Mol.-Masse (ms): Ber. 160,1 Gef.: 160.

Da 21 aufgrund seiner extremen Hygroskopizität keine exakten C,H,N-Werte lieferte, wurde es zum spektroskopischen Vergleich unabhängig nach⁶ aus N-Methyl-anthranilsäureamid und Orthoameisensäuretriäthylester in Acetanhydrid synthetisiert. Das erhaltene Produkt stimmt in allen spektralen und dc Daten mit 21 überein.

1,2-Dimethyl-4(1H)-chinazolinon (Glomerin) (22)

1 g 2 wurde 60 Min. dehydriert. Gelbliche Nadeln aus Äthanol/Äthylacetat. Abgesch. Hg: 1,135 g (99 %). Ausb.: 800 mg (81 %); Schmp.: 203–204° (Lit.⁸): 204°. DC: Rf = 0,13 (FM 3). IR (KBr): 1635 cm^{-1} (CO-Val.).

$C_{10}H_{10}N_2O$ (174,2) Ber.: C 68,95 H 5,79 N 16,08; Gef.: C 69,21 H 5,98 N 16,11 Mol.-Masse: 174 (ms).

1-Methyl-2-äthyl-4(1H)-chinazolinon (Homoglomerin) (23)

1 g 3 wurde 60 Min. dehydriert. Farblose Kristalle aus Äthylacetat. Abgesch. Hg: 1,008 g (95 %). Ausb.: 900 mg (91 %); Schmp.: 145–146° (Lit.⁸): 148–149°. DC: Rf = 0,39 (FM 3). IR (KBr): 1630 cm^{-1} (CO-Val.).

$C_{11}H_{12}N_2O$ (188,2) Ber.: C 70,18 H 6,43 N 14,88; Gef.: C 70,24 H 6,41 N 14,91 Mol.-Masse: 188 (ms).

1-Methyl-2-propyl-4(1H)-chinazolinon (24)

1 g 4 wurde 90 Min. dehydriert. Farblose Plättchen aus Äthylacetat. Abgesch. Hg: 1,03 g (104,7 %). Ausb.: 940 mg (95 %); Schmp.: 154–156°. DC: Rf = 0,58 (FM 3). IR (KBr): 1625 cm^{-1} cm^{-1} mit Schulter bei 1645 cm^{-1} (CO-Val.). NMR ($CDCl_3$): 1,03 ppm (3 H, t, $-CH_2-CH_2-CH_3$), 1,83 ppm (2 H, m mit angenäherter Sextettstruktur, $-CH_2-CH_2-CH_3$), 2,80 ppm (2 H, t, $-CH_2-CH_2-CH_3$), 3,76 ppm (3 H, s, N- CH_3), 7,17 ppm (3 H, m, H-6–H-8), 8,20 ppm (1 H, dd, H-5).

$C_{12}H_{14}N_2O$ (202,2) Ber.: C 71,26 H 6,98 N 13,85; Gef.: C 71,20 H 6,69 N 13,86 Mol.-Masse: 202 (ms).

7 S.C. Pakrashi, J. Bhattacharyya, L.F. Johnson und H. Budzikiewicz, *Tetrahedron* 19, 1011 (1963).

8 D. Chakravarti, R.N. Chakravarti, L.A. Cohen, B. Dasgupta, S. Datta und H.K. Miller, *Tetrahedron* 16, 224 (1961)

1-Methyl-2-isopropyl-4(1H)-chinazolinon (25)

1 g 5 wurde 90 Min. dehydriert. Farblose Plättchen aus Äthylacetat. Abgesch. Hg: 1,02 g (103,7 %). Ausb.: 920 mg (93 %); Schmp.: 145–146°. DC: Rf = 0,74 (FM 3). IR (KBr): 1625 cm⁻¹ mit Schulter bei 1640 cm⁻¹ (CO-Val.). NMR(CDCl₃): 1,39 ppm (6 H, d, -CH(CH₃)₂), 3,28 ppm (1 H, p, -CH(CH₃)₂), 3,83 ppm (3 H, s, N-CH₃), 7,23–7,90 ppm (3 H, m, H-6–H-8), 8,25 ppm (1 H, dd, H-5).

C₁₂H₁₄N₂O (202,2) Ber.: C 71,26 H 6,98 N 13,85; Gef.: C 71,40 H 6,94 N 13,79 Mol.-Masse: 202 (ms).

1-Methyl-2-cyclohexyl-4(1H)-chinazolinon (26)

1 g 6 wurde 120 Min. dehydriert. Farblose Kristalle aus Äthylacetat. Abgesch. Hg: 943 mg (116 %). Ausb.: 900 mg (91 %); Schmp.: 211–212°. DC: Rf = 0,83 (FM 3). IR (KBr): 1630 cm⁻¹ (CO-Val.). NMR (CF₃ COOD): 1,27–2,50 ppm, (10 H, breites m. Methylenprotonen des Cyclohexyl-Restes), ca. 3,50 ppm (1 H, m, Methinproton des Cyclohexyl-Restes), 4,33 ppm (3 H, s, N-CH₃), 7,80–8,70 ppm (4 H, m, H-5–H-8).

C₁₅H₁₈N₂O (242,3) Ber.: C 74,35 H 7,49 N 11,56; Gef.: C 74,69 H 7,44 N 11,54 Mol.-Masse: 242 (ms).

1-Methyl-2-benzyl-4(1H)-chinazolinon (Arborin) (27)

1 g 7 wurde 120 Min. dehydriert. Farblose Kristalle aus Äthylacetat. Abgesch. Hg: 891 mg (112 %). Ausb.: 925 mg (93 %); Schmp. 154–156° (Lit.⁸⁾: 155–156°. DC: Rf = 0,73 (FM 3). IR (KBr): 1625 cm⁻¹ mit Schulter bei 1645 cm⁻¹ (CO-Val.).

C₁₆H₁₄N₂O (250,3) Ber.: C 76,78 H 5,64 N 11,19; Gef.: C 76,71 H 5,77 N 11,19 Mol.-Masse: 250 (ms).

1-Methyl-2-(2-phenyläthyl)-4(1H)-chinazolinon (28)

1 g 10 wurde 90 Min. dehydriert. Farblose Kristalle aus Äthylacetat. Abgesch. Hg: 618 mg (82 %). Ausb.: 702 mg (70 %); Schmp. 152–153°. DC: Rf = 0,78 (FM 3). IR (KBr): 1625 cm⁻¹ mit Schulter bei 1645 cm⁻¹ (CO-Val.). NMR (CDCl₃): 3,15 ppm (4 H, an der Basis verbreitertes und angespaltenes s, -CH₂-CH₂-C₆H₅), 3,62 ppm (3 H, s, N-CH₃), 7,1–7,88 ppm (8 H, m, H-6–H-8, -C₆H₅), 8,27 ppm (1 H, dd, H-5).

C₁₇H₁₆N₂O (264,3) Ber.: C 77,24 H 6,10 N 10,60; Gef.: C 77,20 H 5,99 N 10,57 Mol.-Masse: 264 (ms).

1-Methyl-2-styryl-4(1H)-chinazolinon (29)

1 g 11 wurde 120 Min. dehydriert. Farblose Nadelchen aus Äthylacetat. Abgesch. Hg: 820 mg (108 %). Ausb.: 725 mg (73 %); Schmp.: 233°. DC: Rf = 0,82 (FM 3). IR (KBr): ca. 1620 cm⁻¹ mit Schulter bei 1650 cm⁻¹ (CO-Val.). NMR (CDCl₃): 3,73 ppm (3 H, s, N-CH₃), 6,88 ppm (1 H, d, J = 15 Hz, -CH=C₆H₅), 7,07–7,67 ppm (8 H, H-6–H-8, aromatische Protonen des Styryl-Restes), 8,02 ppm (1 H, d, -CH=CH-C₆H₅), 8,10 ppm (1 H, dd, H-5).

C₁₇H₁₄N₂O (262,3) Ber.: C 77,84 H 5,38 N 10,68; Gef.: C 77,83 H 5,49 N 10,81 Mol.-Masse: 262 (ms).

1-Methyl-2-phenyl-4(1H)-chinazolinon (30)

1 g 12 wurde 180 Min. dehydriert. Farblose Kristalle aus Äthylacetat. Abgesch. Hg: 1,159 g (137 %). Ausb.: 775 mg (78 %); Schmp.: 165–168° (Lit.⁹): 165–166°. DC: Rf = 0,76 (FM 3). IR (KBr): 1625–1630 cm⁻¹ mit Schulter bei 1645 cm⁻¹ (CO-Val.).

C₁₅H₁₂N₂O (236,2) Ber.: C 76,25 H 5,12 N 11,86; Gef.: C 76,02 H 5,28 N 11,73 Mol.-Masse: 236 (ms).

1-Methyl-2-(3,4-methylenedioxyphenyl)-4(1H)-chinazolinon (31)

1 g 14 wurde 180 Min. dehydriert. Farblose Kristalle aus Äthanol. Abgesch. Hg: 772 mg (108 %). Ausb.: 720 mg (72 %); Schmp.: 204–206°. DC: Rf = 0,79 (FM 3). IR (KBr): 1630 cm⁻¹ mit Schulter bei 1650 cm⁻¹ (CO-Val.). NMR (CDCl₃): 3,78 ppm (3 H, s, N-CH₃), 6,07 ppm (2 H, s, -O-CH₂-O), 6,77–7,97 ppm (6 H, m, H-6–H-8, H-2', H-5', H-6'), 8,30 ppm (1 H, dd, H-5).

C₁₆H₁₂N₂O₃ (280,3) Ber.: C 68,56 H 4,32 N 10,00; Gef.: C 68,56 H 4,42 N 9,90 Mol.-Masse: 280 (ms).

1-Methyl-2-(3-pyridyl)-4(1H)-chinazolinon (33)

1 g 15 wurde 180 Min. dehydriert. Farblose Kristalle aus Äthanol. Abgesch. Hg: 1,354 g (161 %). Ausb.: 549 mg (55 %); Schmp.: 169–170°. DC: Rf = 0,20 (FM 3). IR (KBr): 1640 cm⁻¹ mit Schulter bei 1650 cm⁻¹ (CO-Val.). NMR (CF₃COOD): 4,27 ppm (3 H, s, N-CH₃), 7,83–8,83 ppm (5 H, m, H-5–H-8, H-5'), 9,17–9,50 ppm (2 H, m, H-4', H-6'), 9,87 ppm (1 H, m, H-2').

C₁₄H₁₁N₃O (237,3) Ber.: C 70,87 H 4,67 N 17,71; Gef.: C 70,62 H 4,85 N 17,78 Mol.-Masse: 237 (ms).

1-Methyl-2-(4-pyridyl)-4(1H)-chinazolinon (32)

1 g 16 wurde 180 Min. dehydriert. Farblose Kristalle aus Äthanol. Abgesch. Hg: 1,273 g (152 %). Ausb.: 575 mg (58 %); Schmp.: 259–260°. DC: Rf = 0,19 (FM 3). IR (KBr): 1630 cm⁻¹ mit Schulter bei 1650 cm⁻¹ (CO-Val.). NMR (CF₃COOD): 4,22 ppm (3 H, s, N-CH₃), 7,9–8,97 ppm (6 H, m, H-5–H-8, H-3', H-5'), 9,43 ppm (2 H, d, H-2', H-6').

C₁₄H₁₁N₃O (237,2) Ber.: C 70,87 H 4,67 N 17,71; Gef.: C 70,91 H 4,51 N 17,82 Mol.-Masse: 237 (ms).

1,2,3,5-Tetrahydro-pyrrolo[1,2-a]chinazolin-5-on (34)

1 g Acylaminal 19 wurde 60 Min. dehydriert. Bei der Aufarbeitung wurde nach dem Alkalisieren mit Ammoniak zusätzlich mit Ammoniumsulfat gesättigt und anschließend mit Chloroform erschöpfend extrahiert. Farblose Nadeln aus Äthanol. Abgesch. Hg: 1,11 g (104 %). Ausb.: 945 mg (95 %); Schmp.: 220–221°. DC: Rf = 0,10 (FM 3). IR (KBr): deckungsgleich mit Spektrum von authent. 34, das durch Aminolyse von Butyrolacton mit Anthranilsäureamid synthetisiert wurde⁴.

2,3,4,6-Tetrahydro-1H-pyrido[1,2-a]chinazolin-6-on (35)

1 g Acylaminal 29 wurde 60 Min. dehydriert. Aufarbeitung wie bei 34. Farblose Plättchen aus Äthylacetat/Äthanol. Abgesch. Hg: 1,120 g (113 %). Ausb.: 860 mg (86 %). Schmp.: 218–219°.

9 Y. Hagiwara, M. Kurihara und N. Yoda, Tetrahedron 25, 783 (1969).

DC: Rf = 0,15 (FM 3). IR (KBr): deckungsgleich mit Spektrum von authent. 35, das durch Aminolyse von Valerolacton mit Anthranilsäureamid synthetisiert wurde⁴⁾.

Dehydrierung von 2,3-Dihydro-1-methyl-2-(2-furyl)-4(1H)-chinazolinon (17)

1 g Acylaminal 17 wurde 180 Min. dehydriert. Abgesch. Hg: 617 mg (70 %). Die Aufarbeitung des Ansatzes ergab 600 mg eines dunkelbraunen, z.T. harzigen Substanzgemisches, das im DC neben viel Ausgangsaminal und dunkelgefärbten Zers.-Produkten zwei Hauptprodukte A (Rf = 0,68, FM 3) und B (Rf = 0,12) zeigte.

100 mg Rohbasengemisch wurden auf einer PSC-Fertigplatte „Kieselgel 254“ Merck in FM 3 bei einer Laufstrecke von 17,5 cm aufgetrennt, die abgetragenen Schichtzonen der Produkte A und B wurden anschließend in einem Durchlaufextraktor mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformextrakte wurden durch ein gehärtetes Filter filtriert, i. Vak. eingedampft und die Rückstände aus Äthylacetat umkristallisiert.

A: 1-Methyl-2-(2-furyl)-4(1H)-chinazolinon (38)

Schwach gelbliche Nadeln. Schmp.: 179–181°. DC: Rf = 0,68 (FM 3). IR (KBr): 1635–1640 cm⁻¹ (CO-Val.). NMR (CDCl₃): 3,93 ppm (3 H, s, N-CH₃), 6,63 ppm (1 H, Quadruplett, H-4'), 7,28–7,93 (5 H, m, H-6–H-8, H-3', H-5'), 8,30 ppm (1 H, dd, H-5).

C₁₃H₁₀N₂O₂ (226,2) Ber.: C 69,01 H 4,46 N 12,38; Gef.: C 68,88 H 4,62 N 12,38 Mol.-Masse: 226 (ms).

B: 1-Methyl-4(1H)-chinazolinon (21)

Farblose Kristalle, die an der Luft zu einem amorphen Pulver verwittern. Schmp.: 140–143°.

DC: Rf = 0,12 (FM 3). IR (KBr): deckungsgleich mit Spektrum von authent. 21.

Mol.-Masse (ms): Ber.: 160,1 Gef.: 160.

Hg(II)-AeDTA-Dehydrierung von 2,3-Dihydro-1-methyl-2-(antipyrin-4-yl)-4(1H)-chinazolinon (18)

1 g Acylaminal 18 wurde in 50 ml 50proz. Äthanol 60 Min. unter Rückfluß im siedenden Wasserbad unter N₂ gerührt. Keine analytisch auswertbare Hg-Abscheidung. Der Ansatz wurde nach dem Abdestillieren des Äthanol mit Ammoniak alkalisiert, mit Ammoniumsulfat gesättigt und mit Chloroform extrahiert. Die Aufarbeitung des Chloroformextraktes ergab ein schwach gelbliches Öl, das nach dem Anreiben mit Äther/Petroläther durchkristallisierte. Ausb.: 800 mg. DC des Rohproduktes: zwei intensive Substanzflecke:

A: Rf = 0,12 (FM 3), mit Dragendorff's Reagens intensive Rotbraunfärbung;

B: Rf = 0,67 (FM 3), mit Ehrlich's Reagens in der Hitze eine intensive Rotfärbung.

A und B konnten durch Kristallisation aus Äthylacetat leicht getrennt werden, A kristallisierte in der Kälte nahezu quantitativ aus, B konnte durch Eindampfen der Äthylacetat-Mutterlauge geringfügig mit A verunreinigt isoliert werden.

A: Schmp.: 140–142°. IR (KBr): deckungsgleich mit Spektrum von authent. 1-Methyl-4(1H)-chinazolinon (21).

B: IR (KBr): deckungsgleich mit Spektrum von authent. 1-Phenyl-2,3-dimethyl-pyrazolin-5-on (39).

1-Methyl-2-(antipyrin-4-yl)-4(1H)-chinazolinon (40)

100 mg Acylaminal 18 wurden in ca. 40 ml Benzol/Chloroform (1 + 1) heiß gelöst und nach Zusatz von 1 g Mangandioxid „Merck“ unter kräftigem Rühren 3 Std. unter Rückfluß erhitzt. Der Ansatz wurde heiß filtriert, der Filterrückstand mehrmals mit heißem Chloroform extrahiert

und das erhaltene Gesamtfiltrat i. Vak. zur Trockne eingedampft. Der kristalline Rückstand wurde mehrmals aus Äthanol umkristallisiert. Farblose Kristalle. Ausb.: 65 mg (65 %); Schmp.: ca. 285–290° (Zers.). DC: Rf = 0,25 (FM 2). IR (KBr): 1655 und 1630 cm^{-1} (CO-Val.). NMR (CF_3COOD): 2,72 ppm (3 H, s, C(3)- CH_3 , Pyrazolinonring), 3,65 ppm (3 H, s, N- CH_3 , Pyrazolinonring), 4,30 ppm (3 H, s, N- CH_3 , Chinazolinonring), 7,33–8,42 ppm (8 H, m, H-6–H-8, C_6H_5), 8,58 ppm (1 H, angespaltenes d, H-5).

$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$ (346,4) Ber.: C 69,35 H 5,24 N 16,18; Gef.: C 69,58 H 5,38 N 16,22 Mol.-Masse: 346 (ms).

1,2-Dihydro-3-methyl-2-(antipyrin-4-yl)-4(3H)-chinazolinon (42)

1,5 g Anthranilsäure-N-methylamid¹⁰, 0,5 ml Eisessig und 2,2 g Antipyrin-4-aldehyd wurden in 30 ml Äthanol 12 Std. unter Rückfluß erhitzt. Der Ansatz wurde i. Vak. zur Trockne eingedampft und lieferte ein gelbes Öl, das nach längerem Digerieren mit Äther ein amorphes, schwach gelbliches Pulver ergab. Aus Kristallisationsversuchen mit Äthanol/Äthylacetat konnte 42 nur amorph erhalten werden. Ausb.: 3,0 g (86 %); Schmp.: 171–174°. DC: Rf = 0,60 (FM 4).

IR (KBr): 3270 cm^{-1} (NH-Val.), 1625 und 1640 cm^{-1} mit Schultern bei 1650 und 1660 cm^{-1} (CO-Val.). NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 2,28 ppm (3 H, s, C(3)- CH_3 , Pyrazolinonring), 2,80 ppm (3 H, s, N- CH_3 , Chinazolinonring), 3,1 ppm (3 H, s, N- CH_3 , Pyrazolinonring), 5,75 ppm (1 H, s, H-2), 6,5–7,5 ppm (9 H, m, H-6–H-8, C_6H_5 , NH), 7,67 ppm (1 H, dd, H-5).

Mol.-Masse (ms): Ber.: 348,4 Gef.: 348.

Massenspektrum: M^+ m/e 348, *McLafferty*-Umlagerung: m/e 188 + m/e 160, m/e 256 (M^+ -77-15).

Die C,H,N-Werte von 42 fielen nicht ganz befriedigend aus, da es nur amorph gewonnen werden konnte und zur Bildung übersättigter Lösungen neigt.

$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$ (348,4) Ber.: C 68,95 H 5,79 N 16,08; Gef.: C 69,34 H 5,71 N 16,41.

Hg(II)-AeDTA-Dehydrierung von 42

1 g Acylaminal 42 wurde analog 18 60 Min. in 50 ml 50proz. Äthanol unter Rückfluß im siedenden Wasserbad unter Stickstoff gerührt. Keine analytisch auswertbare Quecksilberabscheidung. Die neutrale Lösung, die nach dem Abdestillieren des Äthanol i. Vak. verblieb, wurde erschöpfend mit Chloroform extrahiert, die Aufarbeitung des Chloroformextraktes ergab 900 mg eines gelblichen Öls, das nach dem Anreiben mit Äther/Petroläther durchkristallisierte. Das DC des isolierten Produktes zeigte zwei intensive Substanzflecke:

A: Rf = 0,29 (FM 1), auf gleicher Höhe wie authent. 3-Methyl-4(3H)-chinazolinon (44);

B: Rf = 0,07 (FM 1), auf gleicher Höhe wie authent. 1-Phenyl-2,3-dimethyl-pyrazolin-5-on (43), mit Ehrlich's Reagens in der Hitze intensive Rotfärbung.

IR (CHCl_3) des isolierten Substanzgemisches war deckungsgleich mit dem Spektrum eines zum Vergleich hergestellten äquimolaren Gemisches aus 44 und 39.

Farbreaktion von 4(1H)-Chinazolinonen mit N,N'-Dimethylbarbitursäure

Eine Lösung von ca. 5 mg N,N'-Dimethylbarbitursäure in 1 ml Acetanhydrid/Eisessig (2 : 1) wurde mit jeweils ca. 5 mg des betreffenden 4(1H)-Chinazolinons versetzt und kurz aufgekocht,

¹⁰ S. Hayao, H.J. Havera, W.G. Strycker, T.J. Leipzig, R.A. Kulp und H.E. Hartzler, J. Med. Chem. 8, 807 (1965).

wobei eine spontan auftretende orangegelbe bis orangefarbene Verfärbung der Lösung beobachtet werden konnte.

Unter den gleichen Reaktionsbedingungen ergaben in 3-Stellung substituierte und unsubstituierte 4(3H)-Chinazolinone keine bzw. nur äußerst schwache Gelbfärbungen.

Kondensationsversuch von Arborin mit Anthranilsäuremethylester

2 g Arborin wurden in 5 g Anthranilsäuremethylester unter Erwärmen gelöst und im Druckrohr 3 Std. auf 280–290° erhitzt. Der Ansatz wurde gekühlt und in ca. 100 ml Aceton suspendiert, wobei spontan 350 mg 2-Benzyl-4(3H)-chinazolinon (46) auskristallisierten. Nach dem Einengen des Filtrates auf ca. 30 ml und anschließender Eiskühlung fielen weitere 390 mg 46 an. Farblose, feine Nadeln aus Äthanol. Schmp.: 250–252° (Lit.⁷⁾; 249°. IR (KBr): 1670–1680 cm⁻¹ (CO-Val.), deckungsgleich mit Spektrum von authent. 46, das nach⁷⁾ zum Vergleich synthetisiert wurde.

Mol.-Masse (ms): Ber.: 236,3 Gef.: 236.

Anschrift: Prof. Dr. H. Möhrle, 1 Berlin 33, Königin-Luise-Straße 2 + 4.

[Ph 616]

Peter Dziuron und Walter Schunack

H₂-Antihistaminica, 1. Mitt.

2-Substituierte 4-[[2-(N'-Methyl-thioureido)-äthylmercapto]-methyl]-imidazole

Aus dem Fachbereich Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz.
(Eingegangen am 3. Juli 1975)

Es wird die Synthese der 2-substituierten 4-[[2-(N'-Methylthioureido)-äthylmercapto]-methyl]-imidazole 5a-f als potentielle H₂-Antihistaminica beschrieben. Ausgehend von den Imidazol-4-carbinolen 3a-f lassen sich die 2-substituierten 4-[(2-Amino-äthylmercapto)-methyl]-imidazole 4a-f durch säurekatalysierte Reaktion mit Cysteamin darstellen und mit Methylisothiocyanat in die entsprechenden Thioharnstoffderivate 5 überführen.

2-Substituted 4-[[2-(N'-Methyl-thioureido)-ethylmercapto]-methyl]-imidazoles

The synthesis of 2-substituted 4-[[2-(N'-methyl-thioureido)-ethylmercapto]-methyl]-imidazoles 5a-f, as potential H₂-antihistaminics, is described. The acid catalyzed reaction of the imidazole-4-carbinols 3a-f with cysteamine gives the 2-substituted 4-[(2-amino-ethylmercapto)-methyl]-imidazoles 4a-f which react with methyl isothiocyanate to give the corresponding thiourea derivatives 5.
