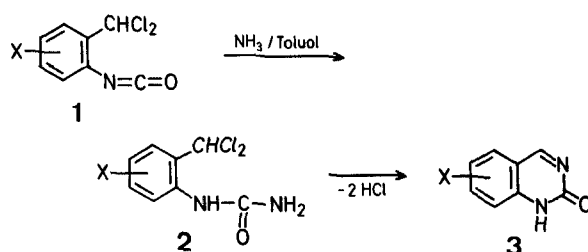


Ein einfaches neues Verfahren zur Herstellung 2-substituierter Chinazoline

Klaus SASSE

Wissenschaftliches Hauptlaboratorium der Bayer AG, D-5090 Leverkusen-Bayerwerk

2-Oxo-1,2-dihydrochinazoline (**3**) sind Schlüsselverbindungen zur Herstellung weiterer 2-substituierter Chinazoline. Nach bisherigen Kenntnissen wurden die Verbindungen **3** im wesentlichen durch Harnstoff-Schmelze mit 2-Aminobenzaldehyd¹ oder dem Kaliumsalz der Isatinsäure und nachfolgende Decarboxylierung der Chinazolon-4-carbonsäure² gewonnen. Wir fanden nun ein einfacheres und ergiebigeres Verfahren zur Synthese der Verbindungen **3** durch Cyclisierung von *N*-(2-Dichloromethylphenyl)-harnstoffen (**2**), die aus 2-Dichloromethylphenyl-isocyanaten (**1**) und Ammoniak zugänglich sind.



Die Umsetzung von **1** zu **2** verläuft quantitativ z. B. mit gasförmigem Ammoniak in inerten Lösungsmitteln wie Toluol. Die Cyclisierung von **2** zu **3** kann unter verschiedenen Bedingungen vorgenommen werden:

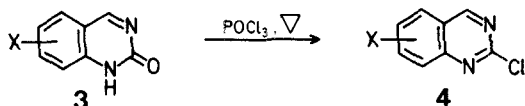
- (A) durch Erhitzen auf Temperaturen oberhalb 120° ;
- (B) in wäßrigen Säuren;
- (C) in siedenden niederen Alkoholen;
- (D) durch Einwirkung von Basen.

0039-7881/78/0532-0379 \$ 03.00

© 1978 Georg Thieme Publishers

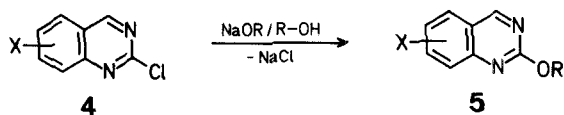
Nach den Verfahren A, B und C fallen die Verbindungen **3** in Form ihrer (in der Regel chlorwasserstoff-sauren) Salze an, die durch nachträgliche Basen-Behandlung (z. B. mit Natronlauge, vorzugsweise aber Ammoniak) in die freien Verbindungen **3** übergeführt werden. Man kann **1** auch direkt in **3** umwandeln, wenn man auf **1** mindestens 3 Mol Ammoniak in einem Solvens einwirken läßt, in dem **2** gelöst bleibt (z. B. in Dioxan). Das zweistufige Verfahren liefert jedoch bessere Ausbeuten.

Die 2-Oxo-1,2-dihydrochinazoline **3** werden in siedendem Phosphoryl-chlorid in 2-Chlorochinazoline (**4**) umgewandelt; ein Zusatz von Phosphor(V)-chlorid^{3,4} zum Reaktionsgemisch ist hierbei nicht erforderlich.

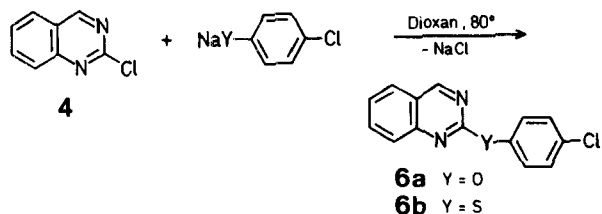


Die Verbindungen **4** sind vielseitig einsetzbare Zwischenprodukte zur Herstellung 2-substituierter Chinazoline, über die bisher nur wenige Untersuchungen bekannt geworden sind.

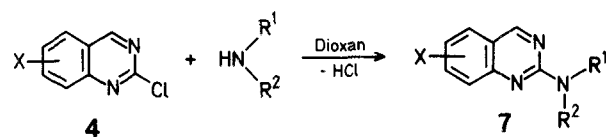
Die Umsetzung von **4** mit Alkoholen liefert 2-Alkoxychinazoline (**5**):



die Umsetzung mit Alkali-phenolaten und Alkali-thiophenolaten in Dioxan bei 80° ergibt 2-Aryloxy- (z. B. **6a**) bzw. 2-Arylthiochinazoline (z. B. **6b**).



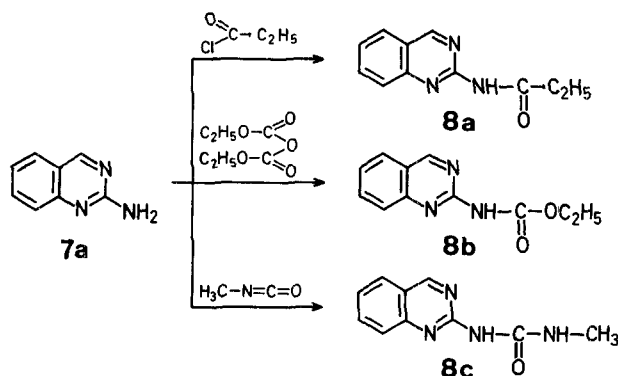
Einige 2-Aminochinazoline (**7**) wurden bereits aus 2-Chlorochinazolin⁴ bzw. 2-Fluorosulfonyl-chinazolin⁵ und Aminen hergestellt. Abgesehen von Ammoniak, das erst oberhalb 100° (z. B. in Dioxan unter Druck bei 150°) mit **4** in Reaktion tritt, genügen für die Umsetzungen mit primären und sekundären Aminen in Dioxan Temperaturen bis 80°.



Die 2-Aminochinazoline **7** mit mindestens einem H-Atom an der exocyclischen Amino-Gruppe werden durch Acyl-halogenide, Dihydroxysäure-ester und Isocyanate an diesem N-Atom und nicht am Ring-N-Atom acyliert (**8a**), alkoxy-carbonyliert (**8b**) bzw. aminocarbonyliert (**8c**).

Struktur und Reinheit der Verbindungen **5–8** wurden durch die ¹H-N.M.R.-Spektren (CDCl₃) belegt. Dabei ergaben sich für die Lage der Bande des CH-Protons in 4-Stellung folgende Gesetzmäßigkeiten⁶ (Varian-Spektrometer A-60; Innerer Standard: Tetramethylsilan).

Durch Halogen-Substitution im Benzol-Kern wird die Lage der Bande bei gleichen Substituenten in 2-Stellung nicht



beeinflusst. Dagegen finden sich folgende Abhängigkeiten von der Art des 2-Substituenten:

-OCH ₃	9.2 ppm	-N-Alk(H)	8.9 ppm
-O-C ₆ H ₄ -Cl	9.5 ppm	-NH-C ₆ H ₅	9.0 ppm
-S-C ₆ H ₄ -Cl	9.2 ppm	-NH-C(=O)-R	9.35 ppm

Tabelle 1. 2-Oxo-1,2-dihydrochinazoline^a (**3**)

3	X	Ausbeute [%]	Summenformel ^b
b	6-Cl	88	C ₈ H ₅ ClN ₂ O (198.6)
c	7-Cl	92	C ₈ H ₅ ClN ₂ O (198.6) ^c
d	8-Cl	43	C ₈ H ₅ ClN ₂ O (198.6)
e	5,6-di-Cl	90	C ₈ H ₄ Cl ₂ N ₂ O (215.0)
f	5,8-di-Cl	90	C ₈ H ₄ Cl ₂ N ₂ O (215.0)

^a Sämtliche Verbindungen schmelzen nicht unterhalb 300°.

^b Die Mikroanalysen zeigten die folgenden maximalen Fehler: Cl, ±0.3; N, ±0.3.

^c Das Produkt enthält nach Trocknen bei 100° noch 1 mol H₂O.

Tabelle 2. 2-Chlorochinazoline (**4**)

4	X	Ausbeute [%]	F	Summenformel ^a
a	H	71	108° (108°) ³	C ₈ H ₅ ClN ₂ (164.6)
b	6-Cl	73	164°	C ₈ H ₄ Cl ₂ N ₂ (199.1)
c	7-Cl	68	165°	C ₈ H ₄ Cl ₂ N ₂ (199.1)
d	8-Cl	59	170°	C ₈ H ₄ Cl ₂ N ₂ (199.1)
e	5,6-di-Cl	70	145°	C ₈ H ₃ Cl ₃ N ₂ (233.5)
f	5,8-di-Cl	65	126°	C ₈ H ₃ Cl ₃ N ₂ (233.5)

^a Die Mikroanalysen zeigten die folgenden maximalen Fehler: Cl, ±0.3; N, ±0.3.

N-(2-Dichloromethylphenyl)-harnstoff (**2**, X = H):

In eine Lösung von 2-Dichloromethylphenyl-isocyanat (**1**, X = H; 20.2 g, 0.1 mol) in Toluol (100 ml) leitet man unter schwacher Kühlung bei 15–20° Ammoniak-Gas im Überschuß ein. Das ausfallende Produkt wird abgesaugt und getrocknet; Ausbeute: 21 g (95%); (sintert ab ~140° ohne zu schmelzen).

C ₈ H ₈ Cl ₂ N ₂ O	ber.	C 43.85	H 3.68	Cl 32.4	N 12.8
(219.1)	gef.	44.10	3.70	32.6	12.9

2-Oxo-1,2-dihydrochinazolin (**3**, X = H):

Methode B: N-(2-Dichloromethylphenyl)-harnstoff (**2**, X = H; 21.9 g, 0.1 mol) wird in 10%iger Salzsäure (150 ml) zum Sieden erhitzt, bis sich eine klare Lösung gebildet hat. Dann läßt man erkalten, gibt wäßriges Ammoniak bis pH 9 zu, läßt das Gemisch einige Zeit in Eis stehen, saugt ab und trocknet das Produkt; Ausbeute: 14 g (95%); F: >250°.

Tabelle 3. 2-Aminochinazoline (7)

7	R ¹	R ²	X	Ausbeute [%]	F bzw. Kp	Summenformel ^a
a	H	H	H	52	F: 204° (203°, 198°) ^{5,7} (aus Butanol)	C ₈ H ₇ N ₃ (145.2)
b	H	CH ₃	H	89	F: 89° (92°) ⁴ (aus Petrolether)	C ₉ H ₉ N ₃ (159.2)
c	H	<i>i</i> -C ₃ H ₇	H	75	F: 72° (aus Petrolether)	C ₁₁ H ₁₃ N ₃ (187.2)
d	H	C ₆ H ₅	H	45	F: 146° (aus CCl ₄)	C ₁₄ H ₁₁ N ₃ (221.3)
e	CH ₃	CH ₃	H	71	F: 86° (86°) ⁴	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ (173.2)
f	<i>n</i> -C ₃ H ₇	<i>n</i> -C ₃ H ₇	H	62	F: 47° (47°) ⁵ (aus Petrolether)	C ₁₄ H ₁₉ N ₃ (229.3)
g	<i>n</i> -C ₄ H ₉	<i>n</i> -C ₄ H ₉	H	59	F: 56° (aus Petrolether)	C ₁₆ H ₂₃ N ₃ (257.4)
h	-CH ₂ -CH=CH ₂	-CH ₂ -CH=CH ₂	H	48	Kp: 113°/0.06 torr	C ₁₄ H ₁₅ N ₃ (225.3)
i		-(CH ₂) ₅ -	H	95	Kp: 148-150°/0.1 torr	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ (213.3)
j	CH ₃	CH ₃	7-Cl	77	F: 132° (aus Petrolether)	C ₁₀ H ₁₀ ClN ₃ (207.7)
k	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	7-Cl	68	F: 36° Kp: 138-140°/0.1 torr	C ₁₂ H ₁₄ ClN ₃ (235.7)
l	<i>n</i> -C ₃ H ₇	<i>n</i> -C ₃ H ₇	7-Cl	54	F: 32° Kp: 140-142°/0.08 torr	C ₁₄ H ₁₈ ClN ₃ (263.8)
m	<i>n</i> -C ₄ H ₉	<i>n</i> -C ₄ H ₉	7-Cl	75	F: 51°	C ₁₆ H ₂₂ ClN ₃ (291.8)
n		-(CH ₂) ₅ -	7-Cl	73	F: 86° (aus Petrolether)	C ₁₃ H ₁₄ ClN ₃ (247.7)
o	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	6-Cl	63	F: 91° (aus Petrolether)	C ₁₂ H ₁₄ ClN ₃ (235.7)
p	<i>n</i> -C ₃ H ₇	<i>n</i> -C ₃ H ₇	6-Cl	67	F: 78° (aus Petrolether)	C ₁₄ H ₁₈ ClN ₃ (263.8)

^a Die Mikroanalysen zeigten die folgenden maximalen Fehler: C, ± 0.2 ; N, ± 0.3 .

Methode C: *N*-(2-Dichloromethylphenyl)-harnstoff (2, X=H; 21.9 g, 0.1 mol) wird in 95 %igem Ethanol (120 ml) suspendiert und das Gemisch allmählich zum Sieden erhitzt. Es bildet sich vorübergehend eine klare Lösung; dann scheidet sich ein festes Produkt ab. Man kocht das Gemisch noch 1 h, saugt das 2-Oxo-1,2-dihydrochinazolin-hydrochlorid ab und suspendiert es in Wasser (100 ml). Bei 40-50° gibt man wäßriges Ammoniak bis pH 9 zu, rührt noch 30 min bei 40-50°, saugt ab und trocknet das Produkt; Ausbeute: 14 g (95 %); F: > 250°.

Methode D (Eintopf-Verfahren): Man läßt 2-Dichloromethylphenyl-isocyanat (1, X=H; 20.2 g, 0.1 mol) bei 15-20° unter Rühren in ein Gemisch von konz. wäßrigem Ammoniak (30 g) und Dioxan (100 ml) eintropfen. Anschließend erwärmt man allmählich auf 70° und hält diese Temperatur noch 1 h ein. Nach dem Abkühlen wird das Produkt abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet; Ausbeute: 12 g (83 %); F: > 250° (Lit.², F: 282-284°).

C₈H₆N₂O ber. C 65.75 H 4.14 N 19.16
(146.1) gef. 65.2 4.20 19.03

Cl-Gehalt: < 0.5 %.

Die Verfahren B D lassen sich gut auch auf kern-chlorierte Derivate übertragen (Tabelle 1).

2-Chlorochinazoline (4); allgemeine Herstellungsvorschrift:

Das 2-Oxo-1,2-dihydrochinazolin 3 wird mit der 7- bis 10fachen Gewichtsmenge Phosphoryl-chlorid bis zum Eintritt einer klaren Lösung unter Rückfluß gekocht (~ 2 h). Das überschüssige Phosphoryl-chlorid wird anschließend abdestilliert, der Rückstand mit Wasser verrührt und mit Natriumcarbonat neutralisiert. Das feste Produkt wird abgesaugt und mit Toluol extrahiert. Der Toluol-Ex-

trakt wird eingedampft und der Rückstand, falls erforderlich, zur weiteren Reinigung aus Petrolether umkristallisiert.

2-Alkoxychinazoline (5); allgemeine Herstellungsvorschrift:

Das 2-Chlorochinazolin 4 (0.1 mol) wird bei Raumtemperatur portionsweise in eine Lösung von Natrium (2.3 g, 0.1 g-Atom) im jeweiligen Alkohol (100 ml) eingetragen. Das Gemisch wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt, 1 h zum Sieden erhitzt und anschließend im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit Wasser verrührt, das Reaktionsprodukt abgesaugt und aus Petrolether umkristallisiert oder (falls ölig) in Chloroform aufgenommen und destilliert.

2-Methoxychinazolin; Ausbeute: 76 %; F: 58°.

2-Ethoxychinazolin; Ausbeute: 69 %; F: 61°.

6-Chloro-2-methoxychinazolin; Ausbeute: 71 %; F: 114°.

6-Chloro-2-ethoxychinazolin; Ausbeute: 65 %; F: 91°.

6-Chloro-2-isopropoxychinazolin; Ausbeute: 70 %; Kp: 130-134°/0.08 torr.

2-Aryloxy- bzw. 2-Arylthiochinazoline (6); allgemeine Herstellungsvorschrift:

Zur Mischung aus einem 2-Chlorochinazolin (4; 0.1 mol) und einem (Thio-) Phenol (0.1 mol) in Dioxan (125 ml) läßt man bei Raumtemperatur konz. Natronlauge (0.1 mol, enthaltend 4 g NaOH) tropfen. Man rührt 1 h bei Raumtemperatur und 6 h bei 70-80° nach. Nach Abdampfen des Dioxans wird der Rückstand mit stark verdünnter Natronlauge verrührt. Das Reaktionsprodukt wird abgesaugt und (im allgemeinen aus Petrolether) umkristallisiert.

2-(4-Chlorophenoxy)-chinazolin (**6a**); Ausbeute: 43%; F: 156°.

2-(4-Chlorophenylthio)-chinazolin (**6b**); Ausbeute: 57%; F: 110°.

2-Aminochinazoline (7); allgemeine Herstellungsvorschrift:

In die Lösung des 2-Chlorochinazolins **4** (0.1 mol) in Dioxan (100 ml) läßt man das primäre oder sekundäre Amin (0.22 mol) bei Raumtemperatur eintropfen (bzw. leitet es gasförmig ein). Innerhalb 1 h wird zum Sieden erhitzt und dann noch 3 h unter Rückfluß gekocht. Der nach Abdestillieren des Dioxans verbleibende Rückstand wird mit Wasser verrührt. Feste Reaktionsprodukte werden abgesaugt und umkristallisiert, nicht kristallisierende Produkte in Chloroform aufgenommen und destilliert.

2-Propanoylaminochinazolin (8a):

Zu 2-Aminochinazolin (**7a**; 14.5 g, 0.1 mol) und Triethylamin (10.1 g, 0.1 mol) in Dioxan (100 ml) läßt man bei Raumtemperatur Propanoylchlorid (9.3 g, 0.1 mol) tropfen. Die Mischung wird 1 h bei Raumtemperatur, 2 h bei 50–60° gerührt, abgekühlt und mit Wasser versetzt. Das Reaktionsprodukt wird abgesaugt und getrocknet; Ausbeute: 13 g (64%); F: 150° (Petrolether).

2-Ethoxycarbonylaminochinazolin (8b):

2-Aminochinazolin (**7a**; 14.5 g, 0.1 mol) wird in Dioxan (100 ml) unter Zusatz von Pyridin (1 ml) mit Diethyl-dicarbonat (32.4 g, 0.2 mol) 6 h unter Rückfluß gekocht. Der nach Abdestillieren des Dioxans verbleibende Rückstand wird mit verd. Salzsäure gewaschen und aus Ethanol umkristallisiert; Ausbeute: 15 g (52%); F: 177°.

2-(N'-Methylureido)-chinazolin (8c):

2-Aminochinazolin (**7a**; 14.5 g, 0.1 mol) wird in Dioxan (100 ml) gelöst. Nach Zugabe von Zinn(II)-2-ethylhexanoat (0.2 g) wird Methyl-isocyanat (6 g, 0.133 mol) zugesetzt. Das Gemisch wird 3 h bei 40–50° gerührt, eingedampft und der Rückstand aus Butanol umkristallisiert; Ausbeute: 12 g (59%); F: 233°.

Diese Arbeit ist Herrn Prof. Dr. Otto Bayer zum 75. Geburtstag gewidmet.

Eingang: 28. September 1977

¹ S. Gabriel, T. Posner, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **28**, 1037 (1895).

² G. Stefanović, L. Lorenc, M. L. Mihailović, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **80**, 149 (1961).

³ S. Gabriel, R. Stelzner, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **29**, 1313 (1896). A. Albert, G. B. Barlin, *J. Chem. Soc.* **1962**, 3129.

⁴ W. L. F. Armarego, J. I. C. Smith, *J. Chem. Soc.* **1966**, 234.

⁵ D. J. Brown, J. A. Hoskins, *Austr. J. Chem.* **25**, 2641 (1972).

⁶ Aufnahme der Spektren durch H. Niedrig, Ingenieur-Abteilung für Angewandte Physik der Bayer AG.

⁷ M. J. S. Dewar, *J. Chem. Soc.* **1944**, 619.