

- c) 420; d) G. Zinner und R.-O. Weber, Arch. Pharm. (Weinheim) 298, 580 (1965) und spätere Arbeiten.
- 5 G. Zinner und R. Stoffel, Arch. Pharm. (Weinheim) 303, 139 (1970); wir erhielten jetzt den höheren Schmp. von 168–169°.
- 6 G. Zinner und M. Hitze, Arch. Pharm. (Weinheim) 303, 139 (1970); über den Reaktionsverlauf berichten wir demnächst: G. Zinner, M. Menzel, R. Sunderdiek und E. Fischer, Arch. Pharm. (Weinheim), im Druck.
- 7 Hydroxylamin(base) und Phenylisocyanat reagierten, allerdings bei (siedepunktsbedingter) höherer Temp., dagegen zum entsprechenden Verbindungstyp **10** (Phenyl statt Methyl)⁸. Hier ließ sich aber *N,N,O*-Tris(phenylcarbamoyl)hydroxylamin nicht direkt, sondern nur auf einem Umweg erhalten⁹.
- 8 G. Zinner, R.-O. Weber und W. Ritter, Arch. Pharm. (Weinheim) 298, 869 (1965).
- 9 G. Zinner und E.-U. Ketz, Arch. Pharm. (Weinheim) 309, 741 (1976).

[Ph 272]

Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 271–276 (1981)

Chinazolinone, 1. Mitt.

Synthese von Indolo[2,1-*b*]chinazolinonen

Rainer Domanig

Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität Innsbruck,
Innrain 52a, A-6020 Innsbruck, Österreich
Eingegangen am 16. Mai 1980

Drei Möglichkeiten zur Synthese einiger neuer Indolo[2,1-*b*]chinazolinone **2a–2d** werden beschrieben, denkbare Reaktionsmechanismen diskutiert.

Quinazolinones, I: Synthesis of Indolo[2,1-*b*]quinazolinones

Three routes are described for the synthesis of the new indolo[2,1-*b*]quinazolinones **2a–2d**. Reaction mechanisms are discussed.

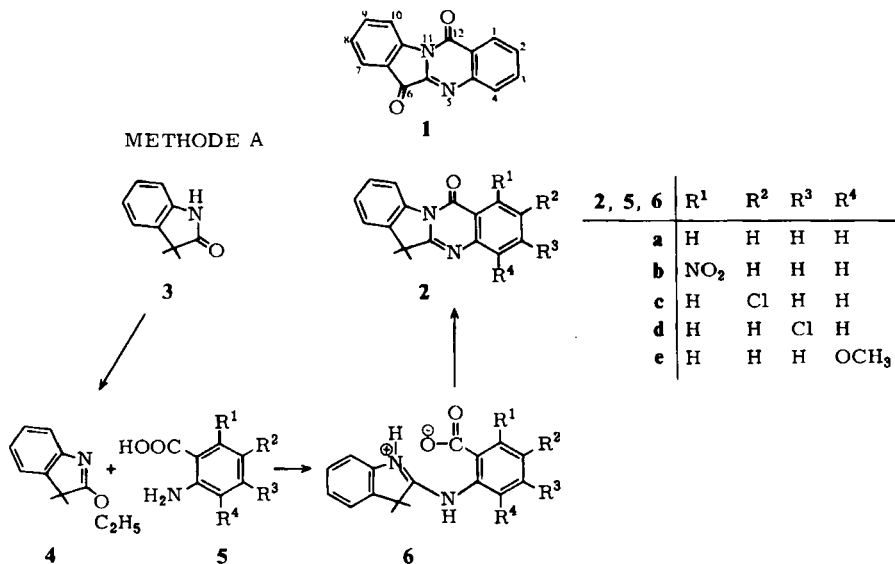
Das Indolo[2,1-*b*]chinazolin-Ringsystem, welches den hier beschriebenen neuen Verbindungen **2a–2d** zugrundeliegt, ist bisher wenig bearbeitet worden, obwohl es schon eine lange Geschichte hat.

Das erstmal findet es sich in der Verbindung des „Anhydroisatin- α -anthranilids“ **1**, das schon 1892 von *O'Neill*¹⁾ als eines der Oxidationsprodukte bei der Reaktion von Indigo mit KMnO_4 in Eisessig synthetisiert wurde; die korrekte Struktur wurde 1915 von *Friedländer* und *Roschdestwensky*²⁾ ermittelt. Die gleiche Verbindung konnte 1971 als „Tryptanthrin“ (**1**) von *Schindler* und *Zühner*³⁾ als Stoffwechselprodukt aus dem Hefepilz *Candida lipolytica* nach Tryptophanverfütterung isoliert und ihre antibiotische Wirkung nachgewiesen werden⁴⁾.

Der gezielte chemische Aufbau des Indolo[2,1-b]chinazolin-Ringsystems ist, bis auf wenige Ausnahmen, nur für Verbindungen beschrieben, die sowohl in 6- als auch in 12-Stellung eine Ketogruppe tragen und geht im allgemeinen von Isatin bzw. kernsubstituierten Isatinen aus, z.B.^{2),4),5)}.

Die 6,6-dimethylsubstituierten Verbindungen **2a–2d** konnten ausgehend von 3,3-Dimethyloxindol **3** nach 3 Methoden (A,B,C) synthetisiert werden.

Nach Methode A (Formelschema 1) wird aus **3**, welches nach einer modifizierten Brunner-Synthese⁶⁾ (Verwendung von CaH_2 anstelle von CaO ⁷⁾) aus Isobuttersäure-2-phenylhydrazid⁸⁾ auch in größeren Mengen gut zugänglich ist*, durch Behandeln mit Triethyloxonium-tetrafluorborat nach den Angaben von Harley-Mason⁹⁾ der Lactimether **4** synthetisiert, Schmp. 57° , (Lit.⁹⁾ 57°) und mit den Anthranilsäuren **5a–e** umgesetzt. Als zweckmäßigste Art der Umsetzung hat sich eine Schmelzreaktion äquivalenter Mengen **4** + **5** gezeigt. Bei Temperaturen zwischen $150\text{--}190^\circ$ erfolgte der Umsatz rasch innerhalb einer halben Stunde. Als Nachteil erweist sich, daß der Lactimether **4** teilweise an die Wand des Reaktionsgefäßes sublimiert und so der Reaktion entzogen ist. Daher wurden auch Versuche in Lösung angestellt, doch zeigte sich, daß bei Verwendung von niedrig siedenden Lösungsmitteln (absol. Benzol, Aceton) kein Umsatz erreicht wurde, bei höher siedenden Lösungsmitteln (Chlorbenzol, Dioxan) waren die Ausbeuten an Chinazolon schlechter als in der Schmelzreaktion.



Für die Reaktion $4 + 5 \rightarrow 2$ wird ein 2-Schritt-Mechanismus angenommen¹⁰⁾. Im ersten Schritt lagert sich die Aminogruppe der Anthranilsäure an den protonierten Lactimether **4** unter Abspaltung der Alkoholgruppe und Ausbildung der Amidinverbindung **6** an, welche

*Ansätze mit mehr als 30 g Hydrazid sollen allerdings vermieden werden; bei einem Ansatz mit 90 g kam es zu einer unkontrollierbaren Reaktion, die unter äußerst heftiger Verpuffung erfolgte.

im Falle aromatischer Aminosäuren sehr leicht unter H_2O -Verlust das Chinazolinonsystem **2** ergibt.

Auch die Ausbeuten bei den Schmelzreaktionen $4 + 5 \rightarrow 2$ sind schlecht ($\leq 20\%$), insbesondere wenn die o-Stellungen der Anthranilsäuren substituiert sind. So konnte **2b** $\text{R}^1 = \text{NO}_2$ nur mehr in Ausbeuten unter 3 % isoliert werden, bei $\text{R}^4 = \text{OCH}_3$ konnte überhaupt kein Chinazolon **2e** isoliert werden. Über die Gründe der schlechten Ausbeuten und über isolierte Nebenprodukte soll in einer folgenden Arbeit ¹¹⁾ berichtet werden.

Als Alternativmethode wurde versucht, anstelle von Anthranilsäure das Isatosäureanhydrid **7** in Schmelzreaktion mit **4** umzusetzen (Methode B, Formelschema 2).

Dies gelang auch; vorerst wurde aber nur das unsubstituierte Isatosäureanhydrid **7** nach Methode B umgesetzt.

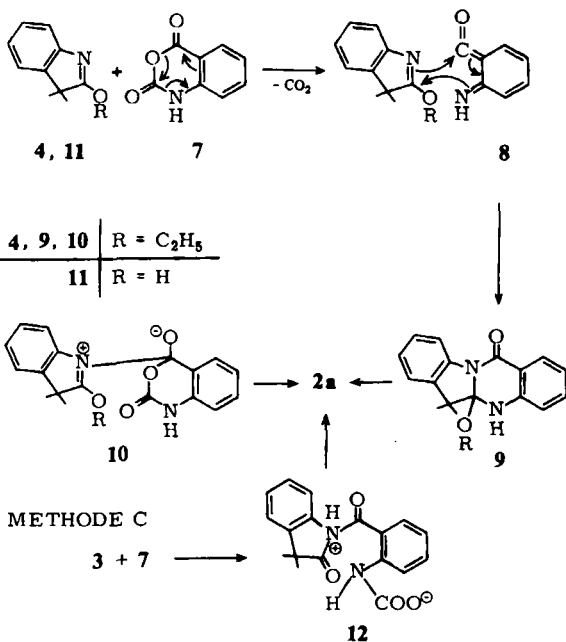
Bei den hohen angewendeten Temperaturen (195°) ist für diese Reaktion als Reaktionsmechanismus eine konzertierte ($\pi^4 + \pi^2$)-Cycloaddition des Iminoketens **8** an den Lactimether **4** denkbar; das als Fragment im Massenspektrum von bestimmten Chinazolonen aufgefundene **8** hat sich nach Kametani¹²⁾ als brauchbare theoretische Grundlage für die Synthese von Chinazolinalkaloiden nach dem Konzept der „Retro mass-spectral synthesis“¹²⁾ erwiesen. **8** wird dabei durch eine CO_2 -Eliminierung nach einem Retro-Diels-Alder-Typ entstanden gedacht ($7 \rightarrow 8$, Formelschema 2). Über die nicht isolierbare Zwischenstufe **9** entsteht dann nach Alkoholabspaltung **2**. Da aber im Massenspektrum von **2a** das der Masse des Iminoketens **8** entsprechende Fragment ($m/e = 119$) nur in sehr geringer relativer Intensität (5 %) aufzufinden ist, also der Zerfall von **2a** zu **8** nicht sehr begünstigt erscheint, kann der oben angenommene Reaktionsweg nicht weiter belegt werden. Es kann daher auch eine schrittweise Reaktion via die Zwischenstufe **10** mit anschließender CO_2 -Eliminierung nicht ausgeschlossen werden.

Die Darstellung von **2a** nach Methode B brachte aber keine wesentliche Ausbeutenverbesserung (28 %), daher wurde für die Synthese von **2a** auf eine alte Methode zurückgegriffen, die schon von Späth¹³⁾ mit gutem Erfolg bei der Peganinsynthese verwendet wurde. Methode C ist eine Stufe kürzer, man kann nämlich in einer weiteren Schmelzreaktion das 3,3-Dimethyloxindol **3** selbst einsetzen und bei etwas höheren Temperaturen ($210\text{--}220^\circ$) eine Reaktion mit dem Isatosäureanhydrid **7** erzwingen. Hier verläuft die Reaktion entweder ebenfalls durch konzertierte Cycloaddition des oben diskutierten Iminoketens **8** an die Lactimform des 3,3-Dimethyloxindols **11** (Schema 2, $\text{R} = \text{H}$) oder über die nichtgefaßte Zwischenstufe **12**, welche nach Decarboxylierung und Wasserabspaltung **2a** ergibt¹⁴⁾. Nach dieser Methode kann die Ausbeute zumindest beim unsubstituierten Isatosäureanhydrid **7** auf 40 % erhöht werden.

Weitere Erhöhung der Reaktionstemperaturen, verlängerte Reaktionszeiten, sowie die Verwendung von Lösungsmitteln (z.B. N,N-Dimethylanilin) brachten auch hier keine weitere Verbesserung der Ausbeute. Untersuchungen über die Verwendbarkeit von substituierten Isatosäureanhydriden nach Methode C sind im Gange.

Für die C,H,N-Analysen danke ich den Herren P. Hebeisen und H. Lindner, für die Aufnahme der MS-Spektren Herrn T. Bechtold, alle Chem. Institute der Universität Innsbruck.

METHODE B



Experimenteller Teil

IR-Spektren: Beckman Accu Lab 4. *¹H-NMR:* Jeol-JNM-PMX-60 inn. Stand. TMS. *Schmp.:* Heizbank und Heizmikroskop nach Kofler (Reichert). *MS:* Varian CH 7 Massenspekt., 70 eV.

3,3-Dimethyl-indolin-2-on (3) (3,3-Dimethyloxindol)

30 g (0,169 mol) Isobuttersäure-2-phenylhydrazid⁸⁾ werden mit 10,7 g (0,279 mol) 95proz. CaH₂ gut verrieben und dann in einem mit Luftkühler versehenen 500 ml Kolben im Ölbad langsam auf ca. 190° Badtemp. erhitzt; nach dem Abklingen der heftigen Reaktion (10 min) wird noch 45 min auf 230° gehalten. Nach dem Abkühlen wird langsam mit 100 ml konz. HCl versetzt und nach dem Verdünnen mit 100 ml Wasser 1 h am Wasserbad erwärmt, mit NaOH auf pH 3 gebracht, weiter verdünnt und auf Eis kristallisieren lassen, filtriert und umkristallisiert. Ausb.: 13 g (47 % d.Th.) Schmp.: 154° (EtOH/H₂O); (Lit.⁶⁾ 151°).

6,12-Dihydro-6,6-dimethyl-indolo[2,1-b]chinazolin-12-on (2a)

Methode A

378 mg (2 mmol) 3,3-Dimethyl-2-ethoxy-(3*H*)-indol 4⁹⁾ werden mit 274 mg (2 mmol) 2-Aminobenzoesäure (5a) gut vermengt und in einem Kolben mit aufgesetztem CaCl₂-Trockenrohr im Ölbad erwärmt. Ab 150° tritt Schmelze und Gasentwicklung ein; nach 10 min wird auf 190° erwärmt und diese Temp. weitere 30 min aufrecht erhalten; nach dem Abkühlen wird kurz mit 5 ml 2*N*-NaOH am Wasserbad erwärmt und filtriert, der Rückstand wird mit heißem Wasser neutral gewaschen, trockengesaugt, 2x mit wenig Petrolether 40–60° gewaschen und aus EtOH/H₂O umkristallisiert.

Ausb.: 105 mg (20 %) Schmp.: 154°, $C_{17}H_{14}N_2O$ (262,3) Ber. C 77,8 H 5,38 N 10,7 Gef. C 78,1 H 5,47 N 10,8. – IR (KBr): 1675 s, 1645 s, 1605 s, 1465 s (C=O, C=N, C=C Chinazolin-4-on) 780 s, 755 s cm^{-1} (Arom.). – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1,65 (s, 6H, 2xCH₃), 7,0–8,7 (m, 8H, Ar-H). – MS: m/e = 262 (42 % M⁺) 247 (100 % M⁺-CH₃).

Methode B

189 mg (1 mmol) Lactimether **4** und 163 mg (1 mmol) 4*H*-3,1-Benzoxazin-2,4(1*H*)dion (**7**) werden gut vermengt und wie in Methode A beschrieben auf 195° erwärmt (starke Gasentwicklung) und 45 min bei dieser Temp. gehalten. Es wird in 20 ml Ether aufgenommen, filtriert und der Ether abgezogen. Aufarbeitung analog Methode A. Ausb.: 150 mg (28 %) **2a**.

Methode C

1,61 g (10 mmol) 3,3-Dimethyl-indolin-2-on (**3**) werden mit 1,63 g (10 mmol) **7** zuerst auf 150°, nach 10 min auf 220° erwärmt und 30 min bei dieser Temp. belassen. Nach dem Abkühlen wird in 40 ml Ether aufgenommen, filtriert, der Ether abgezogen und analog Methode A aufgearbeitet. Ausb.: 1,0 g (38 % d.Th.) **2a**.

Das nach Methode B und C dargestellte **2a** ist mit dem nach Methode A gewonnenen Produkt im Schmp., DC, IR, 1H -NMR und MS identisch. Analog Methode A wurden folgende Verbindungen dargestellt:

6,12-Dihydro-6,6-dimethyl-1-nitro-indolo[2,1-*b*] chinazolin-12-on (**2b**)

Ansatz: 378 mg (2 mmol) **4** + 364 mg (2 mmol) 2-Amino-6-nitrobenzoesäure (**5b**). Ausb.: unter 3 % d.Th., Schmp.: 220° (EtOH/H₂O). $C_{17}H_{13}N_3O_3$ (307,3). – IR (KBr): 1675 s, 1638 s, 1595 s, 1440 m (C=O, C=N, C=C Chinazolin-4-on) 1540 s, 1370 s (NO₂), 820 s, 770 s cm^{-1} (Arom.). – MS: m/e = 307 (77 % M⁺) 292 (100 % M⁺-CH₃).

2-Chlor-6,12-dihydro-6,6-dimethyl-indolo[2,1-*b*] chinazolin-12-on (**2c**)

Ansatz: 378 mg (2 mmol) **4** + 343 mg (2 mmol) 2-Amino-5-chlorbenzoesäure (**5c**). Ausb.: 120 mg (20 % d.Th.) Schmp.: 211° (EtOH/H₂O). $C_{17}H_{13}ClN_2O$ (296,8) Ber. C 68,8 H 4,42 N 9,4 Gef. C 69,0 H 4,44 N 9,7. IR (KBr): 1660 s, 1630 s, 1590 s, 1450 s (C=O, C=N, C=C Chinazolin-4-on) 820 s, 750 s cm^{-1} (Arom.). – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1,6 (s, 6H, 2xCH₃), 7,1–8,6 (m, 7H, Ar-H). – MS: m/e = 298 (15 %) 296 (43 % M⁺) 281 (100 % M⁺-CH₃).

3-Chlor-6,12-dihydro-6,6-dimethyl-indolo[2,1-*b*]chinazolin-12-on (**2d**)

Ansatz: 378 mg (2 mmol) **4** + 343 mg (2 mmol) 2-Amino-4-chlorbenzoesäure (**5d**). Ausb.: 60 mg (10 % d.Th.) farbl. Nadeln, Schmp.: 170–171°. $C_{17}H_{13}ClN_2O$ (296,8) Ber. C 68,8 H 4,42 N 9,4 Gef. C 69,1 H 4,40 N 9,7. IR (KBr): 1670 s, 1630 s, 1590 s, 1460 s (C=O, C=N, C=C Chinazolin-4-on) 915 s, 870 s, 750 s cm^{-1} (Arom.). – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1,6 (s, 6H, 2xCH₃), 7,2–8,7 (m, 7H, Ar-H). – MS: m/e = 298 (16 %), 296 (41 % M⁺) 281 (100 % M⁺-CH₃).

Literatur

- 1 C. O'Neill, Chem. News 65, 124 (1892).
- 2 P. Friedländer und N. Roschdestwensky, Chem. Ber. 48, 1841 (1915).
- 3 F. Schindler und H. Zähner, Arch. Mikrobiol. 79, 187 (1971).

- 4 E. Fiedler, H.P. Fiedler, A. Gerhard, W. Keller-Schierlein, W.A. König und H. Zähler, Arch. Mikrobiol. 107, 249 (1976).
- 5 J. Bergmann, B. Egestad und J.O. Lindström, Tetrahedron Lett. 30, 2625 (1977).
- 6 K. Brunner, Monatsh.Chem. 18, 95 (1897).
- 7 Org. Synth., Coll.Vol. IV, S. 657.
- 8 M. Jacobsen und F. Acree, J.Am.Chem.Soc. 67, 1621 (1941).
- 9 J. Harley-Mason und T. J. Leeney, Proc. Chem. Soc. London 1964, 368.
- 10 W. Ried und W. Stephan, Chem.Ber. 96, 1218 (1963).
- 11 R. Domanig, Chinazolinone 2. Mitt., in Vorbereitung.
- 12 T. Kametani, T. Higa, CH.V. Loc, M. Ihara, M. Koizumi und K. Fukumoto, J. Am. Chem. Soc. 98, 6186 (1976).
- 13 E. Späth und N. Platzer, Chem.Ber. 68, 2221 (1935).
- 14 W. Steiger, T. Kappe und E. Ziegler, Monatsh.Chem. 100, 146 (1969).

[Ph 273]

Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 276–279 (1981)

Untersuchungen an 1,3-Dicarbonylverbindungen, 17. Mitt.¹⁾

1,2-Dihydro-4-hydroxy-3-phenylsulfonyl-2-chinolone

Klaus Görlitzer* und Josef Weber²⁾

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Str. 2/4, 1000 Berlin 33

Eingegangen am 21. Mai 1980

Die 2-(Phenylsulfonylacetyl)-aminobenzoesäuren **1** werden mit Phenacylbromid zu den aktivierten Estern **2** umgesetzt, die zu den Titelverbindungen **4** cyclisieren. Die Chinolone **4** zeigen keinen Effekt auf die plasmatische Blutgerinnung sowie die Hemmung der Thrombocytenaggregation.

1,3-Dicarbonyl Compounds, XVII: 1,2-Dihydro-4-hydroxy-3-phenylsulfonyl-2-quinolones

The reaction of the 2-(phenylsulfonylacetyl)aminobenzoic acids **1** with phenacyl bromide yields the activated esters **2**, which cyclize to yield the title compounds **4**. The quinolones **4** show no anticoagulant activity and do not inhibit the blood platelet aggregation.

Die 2-(Phenylsulfonylacetyl)-aminobenzoesäuren **1**³⁾ konnten durch Erhitzen mit Polyphosphorsäure (PPS) weder zu den 11-Oxo-5,11-dihydro-benzothieno[3,2-b][1]chinolin-10,10-dioxiden **3** noch zu den Titelverbindungen **4** cyclisiert werden. **1a** wurde unverändert zurückgewonnen, während bei **1b** und **1c** Hydrolyse der Amidbindung eintrat. Die Sulfone **3** konnten andererseits durch Oxidation der entsprechenden Thiophen-Derivate³⁾ mit H₂O₂ in Eisessig dargestellt werden.