

## GUILLERMO GARCIA MUÑOZ und RAMON MADROÑERO

## Neue Kondensationsreaktionen mit Imidchloriden. Synthese von Pyrido[2.1-*b*]chinazolinen

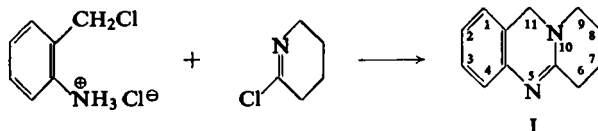
Aus dem Instituto de Química „Alonso Barba“ (C. S. I. C.), Madrid (Spanien)

(Eingegangen am 20. März 1962)

Das bei der Beckmann-Umlagerung von Cyclopentanoxim erhaltene Imidchlorid liefert bei der Kondensation mit *o*-Chlormethyl-anilin-hydrochlorid 6.7.8.9-Tetrahydro-11*H*-pyrido[2.1-*b*]chinazolin (I). Analog verhält sich 2-Chlorpyridin. Die katalytische Hydrierung der tricyclischen Basen wird untersucht.

Imidchloride haben philodienen Charakter, welcher zuerst von LORA-TAMAYO und Mitarbb. beobachtet und zur Synthese von Derivaten des 3.4-Dihydro-isochinolin<sup>1)</sup> und des Dihydro-pyridins<sup>2)</sup> genutzt worden ist. Weiter sind sie befähigt, unter Substitution des Chlors mit aktive Wasserstoffatome enthaltenden Molekeln zu reagieren.

In dieser Arbeit beschreiben wir die Darstellung von Pyrido[2.1-*b*]chinazolinen aus Imidchloriden. Das von uns schon zu einer neuen Synthese von 3.4-Dihydro-chinazolinen<sup>3)</sup> verwendete Hydrochlorid des *o*-Chlormethyl-anilins trägt außer der zur Reaktion mit dem Chloratom eines Imidchlorides fähigen Ammoniumgruppierung Halogen in Benzylstellung. Die Reaktion mit einem Imidchlorid geeigneter Konstitution (etwa wie es bei der Beckmann-Umlagerung von Cyclopentanoxim entsteht) sollte zum tricyclischen System des Pyrido[2.1-*b*]chinazolins führen:



Dreistündiges Erwärmen einer äquimolaren Mischung von Cyclopentanoxim, *o*-Chlormethyl-anilin-hydrochlorid und Phosphorpentachlorid in *o*-Dichlorbenzol führte zu einem zähflüssigen Produkt, das in Form seiner Salze charakterisiert wurde und dem man die Konstitution I zuschreiben muß. Diese wurde durch eine unabhängige Darstellung mittels der von uns entwickelten Synthesemethode von 3.4-Dihydro-chinazolinen<sup>3)</sup> bestätigt; sie nutzt die besondere Reaktivität der Nitriliumsalze und wendet die bei der Synthese von Desoxy-vasicin nach W. E. HANFORD und

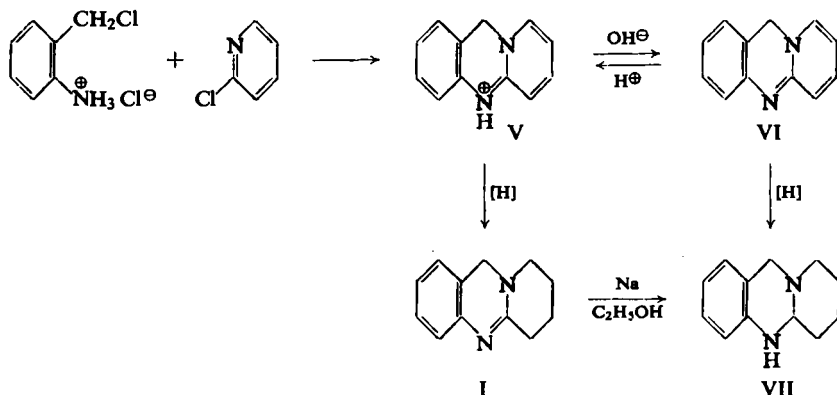
<sup>1)</sup> R. MADROÑERO, E. F. ALVAREZ und M. LORA-TAMAYO, An. Real Soc. españ. Física Quím., Ser. B 51, 276, 465 [1955]; M. LORA-TAMAYO und R. MADROÑERO, Festschrift Arthur Stoll, Birkhäuser AG., Basel, S. 220, [1957].

<sup>2)</sup> M. LORA-TAMAYO, G. GARCIA MUÑOZ und R. MADROÑERO, Bull. Soc. chim. France 1958, 1331.

<sup>3)</sup> M. LORA-TAMAYO, R. MADROÑERO und G. GARCIA MUÑOZ, Chem. Ber. 94, 208 [1961].



Das Hydrojodid V nimmt in Äthanol 2 Moläquiv. katalytisch erregten Wasserstoffs auf unter Bildung von I. Die V entsprechende freie Base liefert unter gleichen Bedin-



gungen das Hexahydroderivat VII. Die Salze von I verweigern in Äthanol in Gegenwart von Adams-Katalysator die Wasserstoffaufnahme, gehen aber mit Natrium in Alkohol in VII über.

### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Schmp. sind nicht korrigiert. Die Mikroanalysen wurden von J. PRIETO unter der Leitung von Dr. J. CALDERON im mikroanalytischen Laboratorium des Instituto de Química „Alonso Barba“ ausgeführt. Beiden gilt unser Dank für ihre wertvolle Mitarbeit.

#### A. Darstellung und Herkunft der angewandten Produkte

**2-Chlor-pyridin** (kommerzielles Produkt der Fluka AG. Chemische Fabrik, Buchs SG., Schweiz) wurde ohne Reinigung eingesetzt. **Cyclopentanoxim** erhielten wir entsprechend der Vorschrift von T. STEPHEN und H. STEPHEN<sup>7)</sup>. **4-Benzoyloxy-butyronitril** stellten wir, ausgehend von Propan-diol-(1.3), nach beschriebenem Verfahren her<sup>5)</sup>.

**5-Benzoyloxy-valeronitril:** In einem 500-ccm-Rundkolben erhitze man im Wasserbad 3–4 Stdn. eine Mischung von 75 g **Tetrahydrofuran**, 90 g **Benzylchlorid** und 15 g frisch geschmolzenem **Zinkchlorid**. Die Reaktion kann als beendet angesehen werden, wenn der Rückfluß von Tetrahydrofuran aufhört. Die Masse wurde sodann in Äther gelöst, die Ätherextrakte erst mit 250 ccm 5-proz. wäbr. Natriumchloridlösung, dann mit weiteren 250 ccm gesätt. wäbr. Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel vertrieben. Die Fraktionierung des Rückstandes ergab 19 g (13%) **1-Benzoyloxy-4-chlor-butan**, Sdp.<sub>12</sub> 137–140° (Lit.<sup>8)</sup>; Sdp.<sub>12</sub> 135°).

19 g des Benzoyloxychlorbutans wurden im Wasserbad 48 Stdn. mit einer Lösung von 5 g **Natriumcyanid** in 15 ccm Wasser und 60 ccm Äthanol erwärmt. Danach wurde mit Wasser verdünnt und das abgeschiedene Öl in Äther aufgenommen. Der Ätherextrakt hinterließ das gewünschte Nitril als Öl vom Sdp.<sub>0.5</sub> 117–120°. Ausb. 74% d. Th.

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}$  (189.3) Ber. C 76.12 H 7.97 N 7.39 Gef. C 76.23 H 8.02 N 7.21

<sup>7)</sup> J. chem. Soc. [London] 1956, 4694.

<sup>8)</sup> G. MACDONALD BENNETT und A. L. HOCK, J. chem. Soc. [London] 1927, 472.

**B. Reaktion des Imidchlorids aus Cyclopentanoxim mit dem Hydrochlorid  
von *o*-Chlormethyl-anilin**

2.47 g (25 mMol) *Cyclopentanoxim* wurden in 50 ccm wasserfreiem *o*-Dichlorbenzol gelöst und portionsweise mit 5.63 g (27 mMol) *Phosphorpentachlorid* und 4.45 g (25 mMol) *o*-Chlormethyl-anilin-hydrochlorid versetzt. Sobald die spontan einsetzende lebhaftere Reaktion nachließ, wurde die Masse im Wasserbad 3 Stdn. erwärmt. Danach goß man auf Wasser, machte mit 20-proz. Natronlauge stark alkalisch und extrahierte mit Äther. Die Auszüge wurden mit Wasser gewaschen und 5mal mit 25 ccm 20-proz. Salzsäure ausgeschüttelt. Die salzsaure Lösung wurde mit Natriumhydroxyd alkalisiert und das abgeschiedene Öl in Äther aufgenommen. Beim Einengen der über Natriumsulfat getrockneten Ätherextrakte blieb eine Flüssigkeit zurück, die wir in ein Pikrat vom Schmp. 216–217° (aus Eisessig) überführten. Ausb. 28% d. Th. Es handelt sich um das *Pikrat des 6.7.8.9-Tetrahydro-11H-pyrido[2.1-b]chinazolins* (I).

$C_{12}H_{14}N_2 \cdot C_6H_3N_3O_7$  (415.4) Ber. C 52.04 H 4.11 N 16.85 Gef. C 52.15 H 4.15 N 16.38

Die unabhängige Synthese von I wurde erzielt:

1. *Über ein Derivat des 3.4-Dihydro-chinazolins*: 3.56 g (0.02 Mol) *o*-Chlormethyl-anilin-hydrochlorid und 3.78 g (0.02 Mol) *5-Benzyl-oxy-valeronitril* wurden in 50 ccm *o*-Dichlorbenzol mit 0.02 Mol *Zinn(IV)-chlorid* 3 Stdn. auf 160–180° erhitzt. Zur Isolierung befolgten wir die bei basischen Produkten üblichen Bedingungen; die erhaltene Flüssigkeit charakterisierten wir als Pikrat. Aus Eisessig Schmp. 216–217°, ohne Depression im Gemisch mit dem Pikrat nach B. Auch die IR-Spektren stimmten überein. Ausb. 20% d. Th.

2. *Durch Reduktion des 11-Oxo-6.7.8.9-tetrahydro-pyrido[2.1-b]chinazolins*: Das Ausgangsprodukt erhielten wir durch Erhitzen von *Piperidon-(2)-hydrochlorid* mit *Phosphoroxychlorid* und *Anthranilsäure-methylester* nach T. STEPHEN und H. STEPHEN<sup>9)</sup>. Das von SCHÖPF und Mitarbb.<sup>9)</sup> mit Schmp. 184–186° beschriebene Pikrat schmilzt jedoch bei 201–202° (aus Eisessig). In Anbetracht dieser Differenz wurde das 11-Oxo-6.7.8.9-tetrahydro-pyrido[2.1-b]chinazolin auch nach E. SPÄTH und N. PLATZER<sup>10)</sup> hergestellt. Das Pikrat der auf diese Weise erhaltenen Base schmolz ebenfalls bei 201–202° und zeigte keine Schmelzpunktserniedrigung mit dem vorhergehenden Produkt.

$C_{12}H_{12}N_2O \cdot C_6H_3N_3O_7$  (429.4) Ber. C 50.34 H 3.51 N 16.30 Gef. C 50.20 H 3.53 N 16.04

Die *Reduktion der Base* mit Zink und Essigsäure nach SPÄTH und PLATZER<sup>10)</sup> führte zu einem als Pikrat charakterisierten Produkt, das in allen Eigenschaften mit dem obigen identisch und ebenso mit dem nach B1. erhaltenen identisch war.

**C. Reaktionen mit 2-Chlor-pyridin**

a) *Umsetzung von o-Chlormethyl-anilin-hydrochlorid und 2-Chlor-pyridin*

7.2 g (0.04 Mol) *o*-Chlormethyl-anilin-hydrochlorid, 9.08 g (0.08 Mol) *2-Chlor-pyridin* erhitzte man in 50 ccm *o*-Dichlorbenzol 3 Stdn. im Wasserbad. Schon zu Anfang war die Abscheidung einer öligen Schicht zu beobachten, die nach Ablauf der 3 Stdn. beim Abkühlen zu einer farblosen Paste erstarrte. Das Lösungsmittel entfernte man durch Dekantieren, letzte Reste durch wiederholtes Waschen mit wasserfreiem Äther. Der unlösliche feste Rückstand wurde in möglichst wenig Wasser gelöst, mit gesätt. wäßr. Kaliumjodidlösung fällte man das *Hydrojodid der Base V* aus. Schmp. 209–210°. Ausb. 40–50%.

$C_{12}H_{10}N_2 \cdot HJ$  (310.1) Ber. C 46.46 H 3.57 N 9.02 Gef. C 46.79 H 3.51 N 9.31

<sup>9)</sup> C. SCHÖPF, A. KOMZAK, F. BRAUN und E. JACOBI, Liebigs Ann. Chem. 559, 1 [1948].

<sup>10)</sup> Ber. dtsh. chem. Ges. 68, 2221 [1935].

Das in Äthanol gelöste Hydrojodid wurde in das *Pikrat* übergeführt, indem man bis zur sauren Reaktion wegen Kongorot eine gesätt. Pikrinsäurelösung zugab. Schmp. 206–207° (aus Eisessig).

$C_{12}H_{10}N_2 \cdot C_6H_3N_3O_7$  (411.3) Ber. C 52.56 H 3.18 N 17.01 Gef. C 52.31 H 2.93 N 16.89

Man kann die freie Base erhalten, wenn man das Hydrojodid (1 g) in Wasser (30 ccm) suspendiert und 2 Stdn. im Wasserbad mit 20-proz. Natronlauge erwärmt. Die durch Sublimation bei 0.2 Torr oder durch Kristallisation aus Cyclohexan gereinigte freie Base ist schön orangefarben, weshalb wir die Konstitution VI des *11H-Pyrido[2.1-b]chinazolins* annehmen. Schmp. 146–147°. Ausb. 92% d. Th.

$C_{12}H_{10}N_2$  (182.2) Ber. C 79.08 H 5.54 N 15.36 Gef. C 79.01 H 5.53 N 15.23

Mit Säuren gelangt man zu obigen Salzen zurück (Schmp., Misch-Schmp. und IR-Spektrum). Das *Hydrobromid* kam in feinen gelben Nadeln vom Schmp. 222–223° (aus Äthanol).

$C_{12}H_{10}N_2 \cdot HBr$  (263.1) Ber. C 54.77 H 4.21 N 10.64 Gef. C 54.42 H 4.14 N 11.00

b) *Katalyt. Hydrierung des Hydrojodids des 11H-Pyrido[2.1-b]chinazolins*

1.0 g Hydrojodid, gelöst in 50 ccm Äthanol, hydrierte man mit Platinoxid als Katalysator. Die am Anfang blaßgelbe Lösung war bei Ende der Hydrierung völlig farblos. Man filtrierte und vertrieb das Lösungsmittel i. Wasserstrahlvak. Man erhielt 1.0 g eines farbl. Produktes, das aus Äthanol feine Nadeln vom Schmp. 225–226° bildete. Sein IR-Spektrum (keine NH-Bande) deutet auf die Konstitution des *Hydrojodides von I*.

$C_{12}H_{14}N_2 \cdot HJ$  (314.2) Ber. C 45.86 H 4.80 N 8.91 Gef. C 46.07 H 4.74 N 8.95

Die aus dem Hydrojodid freigesetzte ölige Base ergab ein *Pikrat*, das mit dem auf S. 2185 beschriebenen I-*Pikrat* in Analysenwerten, Schmp., Misch-Schmp. und IR-Spektrum identisch war.

c) *Reduktion des 6.7.8.9-Tetrahydro-11H-pyrido[2.1-b]chinazolins*

Die Base wurde mit *Natrium* und *Äthanol* unter den von SPÄTH und Mitarbb.<sup>10)</sup> beschriebenen Bedingungen reduziert. Das Produkt wurde als *Pikrat* charakterisiert. Es schmolz bei 161–162° (aus Essigsäure) und war nach Schmp., Misch-Schmp. und IR-Spektrum identisch mit dem *Pikrat des 5.6.7.8.9.11-Hexahydro-pyrido[2.1-b]chinazolins* (VII), das gemäß den Angaben jener Verfasser erhalten wurde.

d) *Katalyt. Hydrierung des 11H-Pyrido[2.1-b]chinazolins* (VI)

0.5 g der Base, gelöst in 30 ccm Äthanol, hydrierte man mit Platinoxid als Katalysator. Die am Anfang stark gelbe Lösung wurde farblos. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme filtrierte man und vertrieb das Lösungsmittel i. Wasserstrahlvak. Man erhielt 0.5 g eines farbl. Produktes, das über seine Salze charakterisiert wurde. In allen Fällen zeigte das IR-Spektrum NH-Banden. Dies zwingt, zusammen mit den Analyseergebnissen, zu der Annahme von Salzen des *5.6.7.8.9.11-Hexahydro-pyrido[2.1-b]chinazolins* (VII). Folgende Salze wurden dargestellt:

Das in Äthanol bereitete *Pikrat* schmolz nach Umlösen aus Essigsäure bei 161–162° und gab keine Depression mit dem nach c) hergestellten *Pikrat*.

$C_{12}H_{16}N_2 \cdot C_6H_3N_3O_7$  (417.4) Ber. C 51.79 H 4.59 N 16.77 Gef. C 51.63 H 4.35 N 16.80

*Hydrobromid*: Aus Äthanol farbl. Nadeln vom Schmp. 239–240°.

$C_{12}H_{16}N_2 \cdot HBr$  (269.2) Ber. C 53.52 H 6.35 N 10.40 Gef. C 53.40 H 5.97 N 10.53

*Hydrojodid*: Aus Äthanol Schmp. 224–225°.

$C_{12}H_{16}N_2 \cdot HJ$  (316.2) Ber. C 45.57 H 5.40 N 8.85 Gef. C 45.51 H 5.39 N 8.73

*D. Synthese von Desoxy-vasicin*

20 mMol 4-Benzoyloxy-butyronitril wurden in 30 ccm *o*-Dichlorbenzol gelöst und mit 40 mMol Zinn(IV)-chlorid versetzt. Zu der entstehenden Mischung gab man 20 mMol *o*-Chlormethyl-anilin-hydrochlorid und erhitze etwa 4 Stdn. auf 150–160°. Die übliche Aufarbeitung ergab eine Base, deren Pikrat (aus Äthanol) bei 202–203° schmolz und mit dem Pikrat des Desoxy-vasicins, für das SCHÖPF und OECHLER<sup>6)</sup> den Schmp. 204–205° angeben, übereinstimmte. Ausb. 18% d. Th.

C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>·C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> (401.3) Ber. C 50.88 H 3.76 N 17.44 Gef. C 50.62 H 3.80 N 17.58