

WALTER RIED und WOLFGANG STEPHAN¹⁾

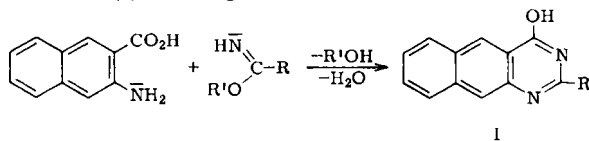
Über eine neue Synthese von substituierten 4-Hydroxy-6.7-benzo-chinazolinen

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt a. M.

(Eingegangen am 3. November 1962)

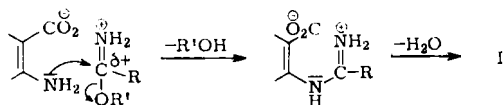
3-Amino-naphthoesäure-(2) reagiert mit freien Imidsäureestern zu in 2-Stellung substituierten 4-Hydroxy-6.7-benzo-chinazolinen.

Die Reaktion von freier Anthranilsäure mit freien Imidsäureestern²⁾, die in glatter Reaktion die in 2-Stellung substituierten 4-Hydroxy-chinazoline liefert, läßt sich auf 3-Amino-naphthoesäure-(2) übertragen.



Der Grundkörper der Verbindungsklasse I sowie die 2-Methylverbindung ist durch Umsetzung von 3-Amino-naphthoesäure-(2) mit Formamid bzw. Acetamid³⁾ zugänglich. Zur Synthese von in 2-Stellung aromatisch substituierten 4-Hydroxy-6.7-benzo-chinazolinen, kann dieses Verfahren nicht herangezogen werden^{3,4)}. Dagegen stellt die Umsetzung freier Imidsäureester mit freier 3-Amino-naphthoesäure-(2) eine *allgemeine* Methode dar, wie Tab. 1 zeigt.

Vergleicht man die Ausbeuten der Reaktion von Anthranilsäure mit freien Imidsäureestern (A) mit denen der Umsetzung von 3-Amino-naphthoesäure-(2) mit freien Imidsäureestern (B) (Tab. 2), so zeigt Anthranilsäure unabhängig von der Art des Imidsäureesters eine um den Faktor 1.4 größere Reaktionsfähigkeit. Ein Vergleich der Dissoziationskonstanten und pK-Werte von Anilin (K_{25} : $3.82 \cdot 10^{-10}$; pK: 9.42) und β -Naphthylamin (K_{25} : $1.29 \cdot 10^{-10}$; pK: 9.89)⁵⁾ zeigt, daß eine Aminogruppe am Benzolring stärker basisch ist als am Naphthalinring, so daß man die unterschiedliche Reaktionsfähigkeit auf den Basizitätsunterschied der Aminogruppen der beiden Säuren zurückführen kann. Diese Auffassung deckt sich mit dem angenommenen Reaktionsmechanismus, demzufolge sich im ersten Reaktionsschritt die Aminogruppe an den protonierten Imidsäureester unter anschließender Alkoholabspaltung anlagert.



1) W. STEPHAN, Teil der Dissertat., Univ. Frankfurt a. M. 1961/63.

2) W. RIED und W. STEPHAN, Chem. Ber. **95**, 3042 [1962].


3) A. ÉTIENNE und M. LEGRAND, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. **229**, 220 [1949].

4) ST. V. NIEMENTOWSKI, J. prakt. Chem. **51**, 564 [1895].

5) entnommen aus: Handbook of Chemistry and Physics **42** [1960/61].

Die praktische Durchführung der Synthese gestaltet sich denkbar einfach. Man löst gut gereinigte 3-Amino-naphthoesäure-(2) in der nötigen Menge Methanol, fügt den entsprechenden Imidsäureester in molarem Verhältnis zu und kocht unter Rückfluß auf dem Wasserbad. Nach kurzer Zeit beginnt die Kristallisation der in Methanol ausnahmslos schwerlöslichen 4-Hydroxy-6.7-benzo-chinazoline.

Tab. 1. 2-Substituierte 4-Hydroxy-6.7-benzo-chinazoline (I)

R	Ausb. (%)	umkrist. aus	Zers.-P. (°C)	Analyse	Ber.	Gef.
-CH ₂ -CO ₂ R' (R' = C ₂ H ₅)	51	Eisessig	235	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₃ (283.3)	C 68.07 H 5.00 N 9.92	67.70 5.24 10.00
-CH ₂ -CN	57	Eisessig	290	C ₁₄ H ₉ N ₃ O (235.3)	C 71.48 H 3.86 N 17.86	71.15 4.02 18.25
-[CH ₂] ₂ -CN	51	Amylalkohol	290	C ₁₅ H ₁₁ N ₃ O (249.3)	C 72.27 H 4.45 N 16.86	72.41 4.65 16.62
-[CH ₂] ₃ -CN	39	Eisessig	282	C ₁₆ H ₁₃ N ₃ O (263.3)	C 72.98 H 4.98 N 15.96	72.85 5.10 16.02
-CH ₃	42	Eisessig	320	C ₁₃ H ₁₀ N ₂ O (210.2)	N 13.33	13.53
-CH ₂ -C ₆ H ₅	47	Eisessig	264	C ₁₉ H ₁₄ N ₂ O (286.3)	C 79.70 H 4.93 N 9.78	78.95 5.02 9.98
-C ₆ H ₅	40	Eisessig	300	C ₁₈ H ₁₂ N ₂ O (272.3)	C 79.39 H 4.44 N 10.29	78.95 4.45 10.35
	43	Eisessig	270	C ₁₆ H ₉ N ₂ O ₂ (262.3)	C 73.27 H 3.84 N 10.68	72.95 4.00 10.72

Tab. 2. Ausbeutevergleich der Umsetzungsprodukte bei Verwendung von Anthranilsäure (A) bzw. 3-Amino-naphthoesäure-(2) (B)

Imidsäureester	Reaktion A Ausb. (%)	Reaktion B Ausb. (%)	Ausb. A Ausb. B
Cyan-acetimidssäureester	80	57	1.4
Cyan-propionimidssäureester	70	51	1.4
Phenyl-acetimidssäureester	70	47	1.5
Benzimidssäureester	60	40	1.5

Der FARBWERKE HOECHST AG, insbesondere Herrn Dr. H. RUSCHIG, danken wir für die Überlassung von Chemikalien, dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE für die Unterstützung unserer Arbeiten.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von 2-substituierten 4-Hydroxy-6.7-benzo-chinazolinen:
0.04 Mol (7.5 g) gut gereinigter 3-Amino-naphthoesäure-(2) werden in 140 ccm Methanol in der Siedehitze gelöst und 0.04 Mol des entsprechenden *Imidsäureesters* zugefügt. Man kocht 1.5 Stdn. unter Rückfluß auf dem Wasserbad, kühlt ab, läßt 0.5 Stdn. stehen, saugt ab, wäscht mit Methanol und Äther und kristallisiert wie in Tab. 1 angegeben um. Man erhält die Verbindungen in Form farbloser bis schwach gelblicher Nadeln. Lediglich 4-Hydroxy-6.7-benzo-chinazolyl-(2)-acetonitril und 2-Furyl-4-hydroxy-6.7-benzo-chinazolin sind intensiver gelb. Die Zersetzungspunkte der Substanzen sind im allgemeinen unscharf und wenig charakteristisch.
