

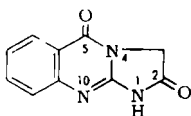
## KARL LEMPERT und GÁBOR DOLESCHALL

Imidazo-chinazolindione, II<sup>1)</sup>Synthese der 1*H*.9*H*-2.3-Dihydro-imidazo[1.2-*a*]chinazolindione-(2.9) und -(3.9)

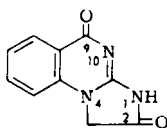
Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Universität, Budapest  
(Eingegangen am 7. November 1962)

Ausgehend von Phenylglycinamid-*o*-carbonsäure bzw. 4-Hydroxy-2-methylmercapto-chinazolin wurden die beiden Dihydro-dione II bzw. IV des angular kondensierten Imidazochinazolins hergestellt. Die Struktur von IV wurde röntgendiffraktometrisch bewiesen.

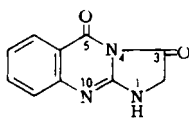
In der I. Mitteilung dieser Reihe wurde über die Synthese des 1*H*.5*H*-2.3-Dihydro-imidazo[2.1-*b*]chinazolindions-(2.5) (I) berichtet<sup>1,2)</sup>.



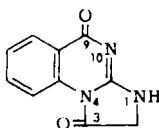
I



II



III



IV

Da uns die Imidazo-chinazolindione, eine bisher noch nicht bearbeitete Verbindungsklasse, sowohl in rein chemischer als auch in pharmazeutisch-chemischer Hinsicht interessant erschienen, haben wir uns mit der Synthese der Isomeren II–IV beschäftigt.

Die Darstellung des Isomeren II folgte dem Schema 1, wobei die Synthese des Zwischenproduktes VII – in Anlehnung an die Vorschrift<sup>3)</sup> für die Darstellung des 4-Oxo-2-thion-tetrahydrochinazolins (IX) – zuerst durch Kondensation der Phenylglycin-*o*-carbonsäure<sup>4)</sup> (Va) mit Benzoylisothiocyanat und darauf folgende Debenzoylierung und Cyclisierung des Zwischenproduktes VIa durch Natronlauge versucht wurde. Hierbei erfolgte aber zugleich eine partielle Entschwefelung, so daß VIIa nicht analysenrein erhältlich war. Ebenso führte der Ersatz von Va durch seinen

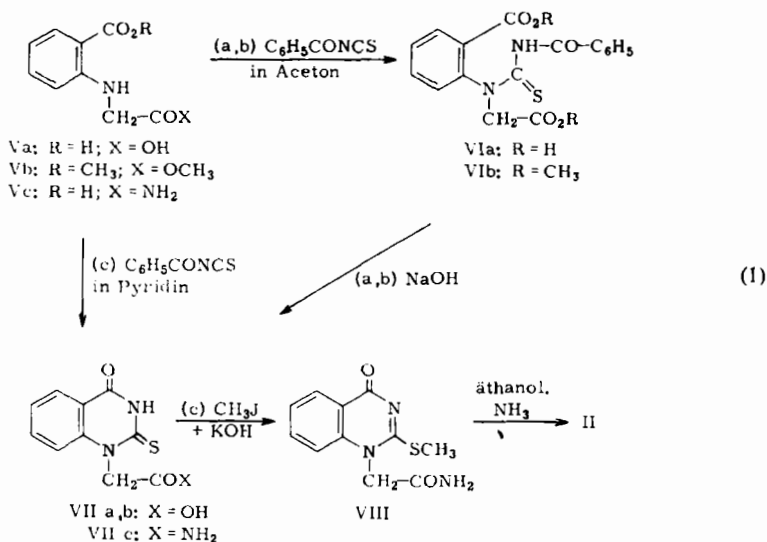
<sup>1)</sup> I. Mitteil.: K. LEMPERT und G. DOLESCHALL, Acta chim. Acad. Sci. hung., im Druck.

<sup>2)</sup> K. LEMPERT und G. DOLESCHALL, Experientia [Basel] **18**, 401 [1962].

<sup>3)</sup> I. B. DOUGLASS und F. B. DAINS, J. Amer. chem. Soc. **56**, 719 [1934].

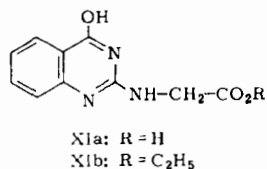
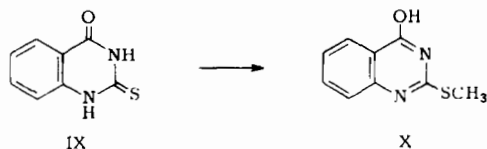
<sup>4)</sup> H. E. FIERZ-DAVID und L. BLANGEY, Grundlegende Operationen der Farbenchemie, S. 306, VII. Aufl., Springer-Verlag, Wien 1947.

Dimethylester Vb<sup>5)</sup> nicht zu einem befriedigenden Resultat. Schließlich konnte jedoch die Phenylglycinamid-o-carbonsäure (Vc) durch Umsetzung mit Benzoylisothiocyanat



in Pyridin — statt in acetonischer Lösung — in mäßiger Ausbeute *direkt* in das Amid VIIc übergeführt werden.

Die *S*-Methylierung von VIIc in wäßr. Aceton zu VIII, ebenso der Ringschluß des Produktes mit absol. alkohol. Ammoniak in Gegenwart von Pyridin bei etwa 130° zu II erfolgten glatt.



Für die Darstellung von III oder IV (s. Schema 2) benötigten wir das *N*-[4-Oxo-3,4-dihydro-chinazolinyl-(2)]-glycin (XIa) oder einen Ester dieser Verbindung, deren Ringschluß dann zu III und/oder IV führen müßte. Da bekanntlich die Reaktion des 4-Hydroxy-2-methylmercapto-chinazolins<sup>3,6)</sup> (X) mit Aminen (besonders in Gegenwart von Essigsäure) zu [4-Hydroxy-chinazolinyl-(2)]-aminen führt<sup>6)</sup>, haben wir

<sup>5)</sup> D. VORLÄNDER und R. v. SCHILLING, Liebigs Ann. Chem. 301, 349 [1888].

<sup>6)</sup> K. LEMPERT und J. BREUER, Magyar Kémiai Folyóirat [Ung. Z. Chem.] 68, 452 [1962].

zuerst die Umsetzung von X mit Glycinester zum Äthylester XIb versucht, ohne jedoch ein analysenreines Präparat zu erhalten. Da sich *S*-alkylierte Thiouracile (Analoge von X) durch längeres Erhitzen in wäbr. Lösung mit bestimmten Aminosäuren bekanntlich zu den entsprechenden *N*-[Pyrimidinyl-(2)]-aminosäuren umsetzen<sup>7)</sup>, wurde diese Reaktion auf X und Glycin angewandt, wobei XIa tatsächlich in mäßiger Ausbeute entstand. In beträchtlicher Menge fiel als Nebenprodukt 2,4-Dioxo-tetrahydrochinazolin (IX, O statt S) an, was wegen der ziemlich leichten hydrolytischen Spaltbarkeit von X verständlich ist.

Die Cyclisierung von XIa erwies sich als recht schwierig. Beim Erwärmen von XIa mit Acetanhydrid auf dem Wasserbade und Kristallisieren des Trockenrückstandes aus Methanol wurde einfach der Methylester von XIa gebildet. Ebenso bildete sich beim Einleiten von trockenem Chlorwasserstoff in eine absol. äthanolische Suspension von XIa der entsprechende Äthylester XIb. Mit Acetanhydrid in Pyridin erfolgte zwar Ringschluß, gleichzeitig damit trat aber auch eine Acetylgruppe ein<sup>\*)</sup>. Schließlich führte Behandeln von XIa mit Dicyclohexylcarbodiimid in Dimethylformamid zum Ziel.

Dem erhaltenen Cyclisierungsprodukt könnte grundsätzlich sowohl die Formel III als auch die Formel IV zukommen. Da jedoch III dem Typ der *N,N*-Diacyl-guanidide — einer wahrscheinlich wegen ihrer geringen Bildungstendenz noch nicht bekannten Verbindungsklasse — zugehören würde, erscheint die Formel IV von vornherein wahrscheinlicher. Den exakten Beweis zugunsten der Formel IV lieferten röntgen-diffraktometrische Aufnahmen nach DEBYE-SCHERRER, für deren Ausführung und Interpretation wir Herrn Dipl.-Chem. G. BIDLÓ zu Dank verpflichtet sind.

Die aus den intensivsten Interferenzmaxima berechneten häufigsten Gitterkonstanten des Cyclisierungsproduktes (III oder IV) erwiesen sich als identisch mit denen des Isomeren II, nicht aber mit denen des Isomeren I (s. Tabelle S. 1276), was eindeutig für eine angulare Anellierung, also für die Formel IV spricht.

Für die Ausführung der Mikroanalysen möchten wir Fräulein Dipl.-Chem. ILONA BATTÁ, Fräulein SAROLTA SIMON, Frau BELLA GYÖRE und Frau EVA HERNÁDY auch an dieser Stelle unseren herzlichen Dank aussprechen.

\*) Die Struktur dieses acetylierten Ringschlußproduktes ist zur Zeit noch unbekannt. Ein Hydrolyseversuch mit wäbr.-äthanol. Salzsäure bei Raumtemperatur ließ die Substanz unverändert, in der Wärme dagegen wurde die Acetylgruppe zwar abgespalten, zugleich erfolgte aber auch Aufspaltung des dritten Ringes, und es wurde XIa zurückgewonnen.

7) U. CH. FELDMAN und TSCHI TSCHUN-TSI, J. allg. Chem. [russ.] **30**, 3832 [1960].

## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE\*)

*Phenylglycinamid-o-carbonsäure (Vc)*<sup>8)</sup>: Eine Lösung von je 100 g (0.73 Mol) *Anthranilsäure* und Kaliumcarbonat in 350 ccm Wasser wurde mit 68.5 g (0.73 Mol) *Chloracetamid* und 10 g Kaliumjodid versetzt, sodann 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, heiß filtriert und nach dem Abkühlen mit 20-proz. Salzsäure angesäuert (pH 3–4), wobei ein alsbald erstarrendes Öl abgeschieden wurde. Ausb. 113 g (81 %), Schmp. 196° (Zers.; aus 20-proz. wäbr. Methanol, Lit.<sup>9)</sup>: 195°.

[2-Thion-4-oxo-1.2.3.4-tetrahydro-chinazolinyl-(1)]-acetamid (VIIc): Eine Lösung von 75 g (0.39 Mol) *Vc* in 480 ccm 50–60° warmem wasserfreiem Pyridin wurde unter fortwährendem Rühren in etwa 1 Stde. zu einer siedenden acetonischen *Benzoylisothiocyanatlösung* hinzugetropft, welche unmittelbar davor aus 31 g (0.39 Mol) Ammoniumrhodanid und 46 ccm (0.39 Mol) Benzoylchlorid in 100 ccm wasserfreiem Aceton dargestellt wurde. Hernach wurde weitere 2 Stdn. gerührt, etwa  $\frac{3}{4}$  des Lösungsmittels i. Vak. abdestilliert, der Rückstand mit 600 ccm Methanol versetzt und im Eisschrank über Nacht stehengelassen. Der gelbe Niederschlag (9.5 g = 11 %) wurde abfiltriert, mit Methanol gewaschen und durch Ausfällen mit Aceton aus seiner Lösung in Dimethylformamid gereinigt. Schmp. 304–305° (Zers.).

C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S (235.3) Ber. C 51.05 H 3.86 N 17.86 S 13.63  
Gef. C 51.28, 51.27 H 3.92, 3.92 N 17.75, 18.12 S 13.79, 13.48

[2-Methylmercapto-4-oxo-1.4-dihydro-chinazolinyl-(1)]-acetamid (VIII): Eine Lösung von 8 g (34 mMol) *VIIc* und 1.9 g (34 mMol) Kaliumhydroxid in einem Gemisch von 900 ccm Aceton und 400 ccm Wasser wurde mit 2.12 ccm (34 mMol) *Methyljodid* über Nacht stehengelassen, der abgeschiedene Niederschlag filtriert und mit Wasser gewaschen. Ausb. 5.85 g (69 %), Schmp. 335–338° (Zers.; aus Dimethylformamid).

C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S (249.3) Ber. C 53.00 H 4.45 N 16.86 S 12.86  
Gef. C 52.97, 52.87 H 4.44, 4.71 N 16.88, 17.09 S 12.83, 12.81

1*H*.9*H*-2.3-Dihydro-imidazo[1.2-*a*]chinazolinion-(2.9) (II): Ein Gemisch von 1.0 g (4 mMol) *VIII*, 4.7 ccm absol. äthanol. *Ammoniak* (enthaltend 0.34 g = 20 mMol NH<sub>3</sub>) und 15.3 ccm absol. Pyridin wurde im Bombenrohr 7 Stdn. auf 120–140° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurden die gebildeten Kristalle filtriert und mit Äthanol gewaschen. Ausb. 0.80 g (99 %), Schmp. 351–352° (Zers.; aus Dimethylformamid).

C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (201.3) Ber. C 59.67 H 3.51 N 20.88  
Gef. C 59.83, 59.93 H 3.62, 3.67 N 20.87, 20.76

Dasselbe Produkt konnte ziemlich stark verunreinigt und mit schlechter Ausbeute auch durch 2stdg. Erhitzen von VIII im Ölbad auf 260° erhalten werden.

*N*-[4-Oxo-3.4-dihydro-chinazolinyl-(2)]-glycin (XIa): 6 g (31 mMol) *4-Hydroxy-2-methylmercapto-chinazolin* (X)<sup>3,6)</sup> und 2.5 g (33 mMol) *Glycin* wurden in einem Gemisch von 80 ccm *n*-Propanol und 40 ccm Wasser insgesamt 65 Stdn. unter Rückfluß gekocht, wobei nach 17 und 41 Stdn. je weitere 2.5 g (33 mMol) *Glycin* hinzugefügt wurden. Bereits nach 24 Stdn. begann die Abscheidung eines teilweise kristallinen farblosen Stoffes, der nach beendeter Reaktion und Abkühlen abgesaugt, mit wenig Wasser gewaschen und in verd. Kalilauge

\*) Alle von uns angegebenen Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

8) Über eine andere Darstellungsmethode: s. l. c.<sup>9)</sup>

9) FARBWERK MÜHLHEIM vorm. A. LEONHARDT & Co., Dtsch. Reichs-Pat. 117924, C. 1901 I, 486.

gelöst wurde. Aus dieser Lösung schieden sich beim Einleiten von Kohlendioxyd 2.6 g (39%) *IX* (O statt S), Schmp. und Misch-Schmp. mit authent. Präparat 340° (Zers.), Lit.<sup>10)</sup>: 350° (Zers.) ab.

$C_8H_6N_2O_2$  (162.2) Ber. C 59.25 H 3.73 N 17.28  
Gef. C 59.44, 59.05 H 3.86, 4.22 N 17.27, 17.09

Aus der Mutterlauge schied 50-proz. Essigsäure 2.05 g (35%) *XIa* ab, welches über das Kaliumsalz gereinigt wurde. Das Produkt schmilzt überhaupt nicht, zersetzt sich aber zwischen 220 und 240° unter Rotfärbung.

$C_{10}H_9N_3O_3$  (219.2) Ber. C 54.79 H 4.14 N 19.17  
Gef. C 54.56, 54.74 H 4.41, 3.90 N 19.56

Aus der ersten, propanol.-wäbr. Mutterlauge konnten nach Entfernen des n-Propanols durch Wasserdampfdestillation 1.2 g (20%) unverändertes X zurückgewonnen werden.

Bei Ausführung der Kondensation von X mit Natriumglycinat in Gegenwart von Glycin wurde die Ausbeute an *XIa* eher etwas verschlechtert.

Eine weitere Reinigungsmethode für *XIa* beruht auf der Kristallisation aus wäbr. Salzsäure, wobei aber ein Gemisch von *XIa* mit seinem Hydrochlorid entsteht, das durch mehrmaliges Auskochen mit Wasser zu reinem *XIa* hydrolysiert wird.

$C_{10}H_9N_3O_3$  (219.2) Ber. C 54.79 H 4.14 Gef. C 54.52, 58.88 H 4.44, 4.42

*Methylester*: 1 g (4.5 mMol) *XIa* wurden mit 30 ccm *Acetanhydrid* auf dem Dampfbade 4 Stdn. gerührt, die Lösung danach i. Vak. zur Trockne eingedampft und der Rückstand unter Verwendung von Tierkohle zweimal aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 0.25 g farblose Kristalle, die sich über 230° unter Schwarzfärbung zersetzen.

$C_{11}H_{11}N_3O_3$  (233.2) Ber. C 56.65 H 4.75 N 18.02  
Gef. C 57.05, 56.95 H 4.59, 4.77 N 18.14, 18.06

*Äthylester (XIb)*: In eine siedende Suspension von 1 g (4.5 mMol) *XIa* in 40 ccm absol. Äthanol wurde 4 Stdn. trockener *Chlorwasserstoff* geleitet, ohne daß dadurch Auflösung erreicht wurde. Das durch Absaugen isolierte Rohprodukt (0.82 g = 72%) wurde bis zum Verschwinden der Chlorid-Reaktion wiederholt aus Wasser umkristallisiert. Farblose Kristalle, die sich zwischen 210 und 230°C unter Schwarzfärbung zersetzen, ohne zu schmelzen.

$C_{12}H_{13}N_3O_3$  (247.3) Ber. C 58.29 H 5.30 N 17.00  
Gef. C 58.21, 58.25 H 5.36, 5.36 N 17.58, 17.20

*1H,9H-2,3-Dihydro-imidazo[1,2-a]chinazolindion-(3,9) (IV)*: 3.0 g (13.8 mMol) *XIa* wurden durch Erhitzen in 120 ccm wasserfreiem *Dimethylformamid* gelöst, nach dem Abkühlen mit 3.42 g (16.5 mMol) *Dicyclohexylcarbodiimid* versetzt und 4 Stdn. mechanisch geschüttelt, das dabei abgeschiedene rosafarbene Pulver (4.60 g) wurde filtriert und zur Entfernung von Verunreinigungen dreimal mit je 200 ccm Aceton ausgekocht. Der Rückstand (2.12 g) kann vorsichtig aus *Dimethylformamid* umkristallisiert werden. (Ein allzulanges Erhitzen, sowie ein Versuch zur Entfärbung mittels Tierkohle erwies sich als äußerst schädlich; das heiße Filtrat muß so rasch als möglich abgekühlt werden.) Rosafarbenes mikrokristallines Pulver, Zers. ab 150°.

$C_{10}H_7N_3O_2$  (201.2) Ber. C 59.67 H 3.51 N 20.88  
Gef. C 59.89, 59.77, 59.60 H 3.50, 3.73, 3.44 N 21.11, 21.00

<sup>10)</sup> Beilsteins Handb. d. organ. Chemie, IV. Aufl., Haupt-Wk., Bd. 24, S. 374, Springer-Verlag Berlin 1936.

*Acetylderivat (wahrscheinlich 1-Acetylderivat):* 2.0 g (9.2 mMol) fein gepulvertes trockenes XIa wurde bei Raumtemperatur mit einem Gemisch von je 20 ccm *Acetanhydrid* und wasserfreiem *Pyridin* 1 Stde. gerührt, wobei partielle Auflösung erfolgte. (Bei gelindem Erwärmen ist die Auflösung zwar vollständig, das Gemisch färbt sich jedoch rot.) Die Kristalle wurden abfiltriert, mit Aceton gewaschen und bei Raumtemperatur i. Vak. über  $P_2O_5$  getrocknet (1.0 g). Das Filtrat wurde auf dem Wasserbad (Höchsttemperatur  $40^\circ$ ) i. Vak. zur Trockne verdampft, der Rückstand mit Aceton gewaschen (0.50 g). Gesamtausb. 82%. Umkristallisiert wurde aus  $80-100^\circ$  warmem (nicht siedendem!) Dimethylformamid; Schmp.  $231-233^\circ$  (Zers.; ab  $190^\circ$  Rotfärbung).

$C_{12}H_9N_3O_3$  (243.3) Ber. C 59.31 H 3.73 N 17.30  
Gef. C 59.61, 59.61 H 3.89, 3.77 N 17.57, 17.57

*Hydrolyse:* 0.40 g des obigen Acetylderivates wurden mit 20 ccm 10-proz. Salzsäure 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht (Essigsäuregeruch!), die beim Abkühlen abgeschiedenen Kristalle filtriert, sodann bis zum Verschwinden der sauren Reaktion mehrmals mit Wasser ausgekocht, getrocknet und durch Fällen aus einer Lösung in Dimethylformamid mittels Methanols gereinigt. Zersetzung bei  $220-240^\circ$  unter Rotfärbung (wie XIa).

$C_{10}H_9N_3O_3$  (219.2) Ber. C 54.79 H 4.14 N 19.17  
Gef. C 55.04, 55.17 H 4.00, 4.52 N 19.65, 18.95

Gitterebenenabstände in Kristallen von Imidazochinazolindionen

$d_{hkl}$ [Å°]	I		II		IV	
	Intensität <sup>a)</sup>		$d_{hkl}$ [Å°]	Intensität <sup>a)</sup>	$d_{hkl}$ [Å°]	Intensität <sup>a)</sup>
8.5	+		<b>7.5</b>	+++	13.0	++++
5.10	+		<b>6.69</b>	+++	8.3	++
4.68	++		<b>6.07</b>	+++	<b>7.5</b>	++++
4.44	+		<b>5.30</b>	+++	<b>6.69</b>	+++
4.18	+		<b>4.78</b>	+++	5.56	+
3.82	+++		<b>4.12</b>	++	<b>4.60</b>	++
3.59	+		<b>3.70</b>	++++	4.21	+
3.46	++++		<b>3.51</b>	+	3.93	++
3.22	++++		3.37	++++	<b>3.69</b>	++
2.96	++++		<b>3.19</b>	+++	<b>3.51</b>	++
2.82	+		<b>2.99</b>	+	3.31	++++
2.72	+		2.51	+	<b>3.18</b>	+++
2.49	+		2.34	++	3.03	+
2.40	+		2.22	+	2.89	+
2.28	+		2.10	+	2.73	+
2.15	+		1.983	+	2.61	+
2.04	+		1.803	+	1.865	+
1.989	+		1.674	+	1.183	+
1.854	+					
1.790	+					
1.714	+					
1.667	+					
1.611	+					

a) +++++ sehr stark    ++++ stark    +++ mittelstark    ++ schwach    + sehr schwach