

ALEXANDER KÖVENDI und MAGDA KIRCZ

Eine neue Synthese für Chinazolin- N^3 -oxyde und 1.2-Dihydro-chinazolin- N^3 -oxyde

Aus dem Chemisch-Pharmazeutischen Forschungsinstitut

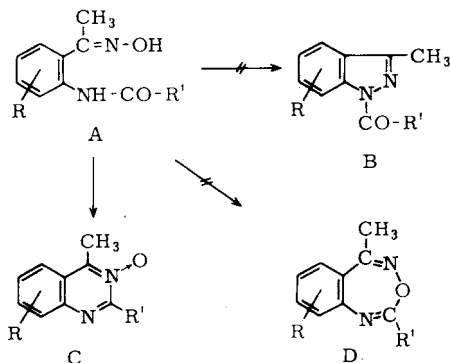
Cluj (Klausenburg)*), Rumänien

(Eingegangen am 29. September 1964)

o-Acylamino-acetophenonoxime ergeben unter gewissen Bedingungen der Beckmann-Umlagerung 4-Methyl-chinazolin- N^3 -oxyde. Diese Verbindungen können auch aus *o*-Amino-acetophenonoxim und den entsprechenden Aldehyden hergestellt werden, indem man die primär entstandenen 1.2-Dihydro-chinazolin- N^3 -oxyde dehydriert.

Beim Studium der Beckmann-Umlagerung von Oximen der *o*-Acylamino-acetophenon-Abkömmlinge fanden wir, daß unter bestimmten Bedingungen ($\text{POCl}_3 + \text{Pyridin}$, $\text{PCl}_5 + \text{Chloroform}$, usw.) die Umlagerung stattfindet, und zwar unter Bildung von Acetanilid-, Benzimidazol- und Indazol-Derivaten**); mit anderen Reagenzien jedoch (konz. Schwefelsäure, Polyphosphorsäure, alkohol. Salzsäure) tritt statt der Umlagerung eine Cyclisierung unter Wasseraustritt ein, wobei mit sehr guten Ausbeuten (80–90%) 4-Methyl-chinazolin- N^3 -oxyde (C) gebildet werden.

Diese Ringschlußprodukte wurden bisher für 1-Acyl-indazol- (B) bzw. Heptoxdiazin-Verbindungen (D) (Benzoxadiazepine) gehalten.



K. v. AUWERS¹⁾ behandelte *o*-Amino-benzophenonoxim mit salzsaurem Acetanhydrid und sah das Produkt als 1-Acyl-3-phenyl-indazol (B, R = H, R' = CH₃, Phenyl statt 3-CH₃) an. Später trat jedoch A. BISCHLER²⁾ für die Heptoxdiazinformel ein

*) Str. Bezeredi Nr. 13.

***) In Vorbereitung.

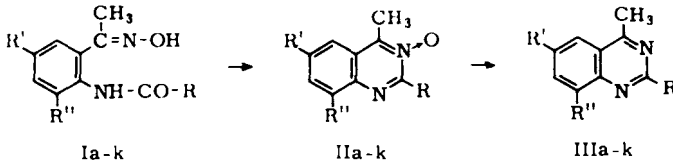
1) K. v. AUWERS und F. v. MEYENBURG, Ber. dtsh. chem. Ges. **24**, 2370 [1891].


2) Ber. dtsh. chem. Ges. **26**, 1901 [1893].

(D, R = H, R' = CH₃), die dann auch von AUWERS³⁾ angenommen wurde. W. RIED und P. STAHLHOFEN⁴⁾ glaubten ebenfalls die Heptoxidiazin-Struktur D bewiesen zu haben. Unlängst gelang jedoch L. H. STERNBACH und Mitarbb.⁵⁾ der Beweis, daß einigen Ringschlußprodukten von *o*-Acylamino-benzophenonoximen die Chinazolin-*N*³-oxyd-Struktur entspricht.

Auch den von uns aus *o*-Acylamino-acetophenonoximen durch Ringschluß gewonnenen Verbindungen kommt die Konstitution C zu: einerseits lassen sie sich zu Chinazolinen reduzieren, andererseits gelang es, diese Chinazolin-*N*³-oxyde unabhängig über 1.2-Dihydro-chinazolin-*N*³-oxyde herzustellen.

Um den Geltungsbereich der Reaktion abzustecken und den Einfluß von Substituenten zu studieren, haben wir die Cyclisierung auch mit einigen kernsubstituierten 2-Acylamino-acetophenonoximen ausgeführt:



	R	R'	R''		R	R'	R''
a	CH ₃	H	H	g		H	H
b	C ₆ H ₅	H	H	h	CH ₃	Br	H
c	C ₆ H ₄ -Cl(<i>p</i>)	H	H	i	C ₆ H ₄ -OCH ₃ (<i>p</i>)	Br	H
d	C ₆ H ₄ -NO ₂ (<i>p</i>)	H	H	j	C ₆ H ₅	Br	H
e	-CH=CH-C ₆ H ₅	H	H	k	C ₆ H ₅	Br	Br
f	-C(CH ₃)=CH-C ₆ H ₅	H	H				

In gewissen Fällen ist die Tendenz zur Ausbildung des Chinazolin-*N*³-oxyds so ausgeprägt, daß es schon unter den Bedingungen der Oximbildung (wäßr. Äthanol, NH₂OH·HCl + Pyridin) isoliert wurde (wie z. B. bei IIa und IIh). Andererseits wird in diesen Fällen der Chinazolin-Ring mit 10-proz. Natronlauge wieder zu I geöffnet.

5-Brom-2-acetyl-amino-acetophenonoxim (Ih) schließt nach ganz kurzem (30 Min.) Kochen in verd. Salzsäure zum größten Teil den Ring zu IIh. Bei weiterem Kochen bilden sich dagegen Hydrolyseprodukte.

Wie oben erwähnt, wurden unsere Cyclisierungsprodukte II teils mit Phosphor-trichlorid in Chloroform, teils mit Eisenpulver in Essigsäure zu Chinazolinen III reduziert und mit den Produkten der BISCHLER-Synthese⁶⁾ für identisch befunden (vgl. Tab. 2). Einige 4-Methyl-chinazolin-Abkömmlinge (III) waren bereits bekannt.

³⁾ K. v. AUWERS, Ber. dtsh. chem. Ges. 57, 1723 [1924].

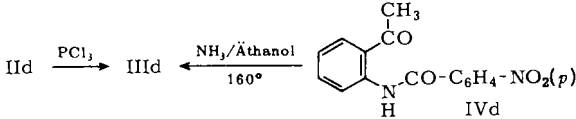
⁴⁾ Chem. Ber. 87, 1814 [1954].

⁵⁾ L. H. STERNBACH, S. KAISER und E. REEDER, J. Amer. chem. Soc. 82, 475 [1960].

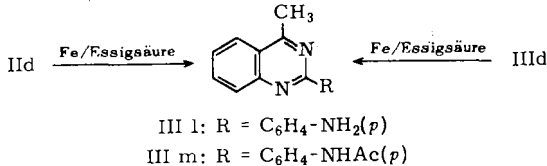
⁶⁾ a) A. BISCHLER, Ber. dtsh. chem. Ges. 24, 506 [1891]; b) A. BISCHLER und E. BURKART, ebenda 26, 1349 [1893].

Im Falle der Reduktion von 4-Methyl-2-[*p*-nitro-phenyl]-chinazolin-*N*³-oxyd (II d) erhielten wir naturgemäß je nach Reduktionsmittel zwei verschiedene Verbindungen.

Phosphortrichlorid *) ergab 4-Methyl-2-[*p*-nitro-phenyl]-chinazolin (III d), das wir auch nach BISCHLER⁶⁾ aus 2-[*p*-Nitro-benzoylamino]-acetophenon (IV d) mit äthanolischem Ammoniak im Autoklaven bei 160° herstellten.

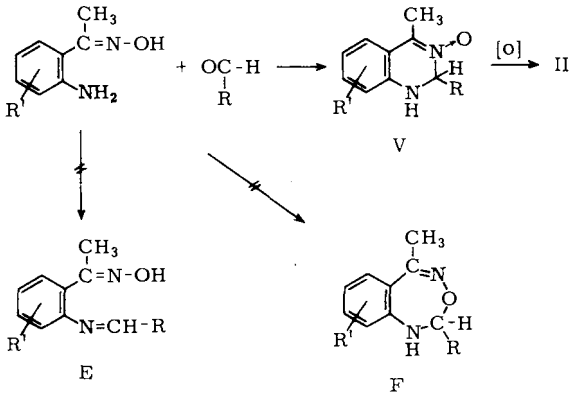


Mit Eisenpulver in Essigsäure wurde II d zu 4-Methyl-2-[*p*-amino-phenyl]-chinazolin (III l) reduziert, das wir als Acetylderivat III m isolierten. Dieses stimmte mit dem aus 4-Methyl-2-[*p*-nitro-phenyl]-chinazolin (III d) unter ähnlichen Bedingungen gewonnenen Acetylamino-Derivat überein.



Damit ist die Konstitution der gewonnenen Produkte eindeutig bewiesen.

Beim Suchen nach weiteren chemischen Beweisen für die Struktur der Chinazolin-oxyde fanden wir, daß sich *o*-Amino-acetophenonoxime mit Aldehyden leicht zu gut kristallisierenden Verbindungen umsetzen. Wir schreiben ihnen vorläufig, lediglich auf Grund chemischer Befunde **, die Konstitution V von 1.2-Dihydro-chinazolin-*N*³-oxyden zu, obwohl die analytischen Daten auch mit der Formel von Schiff'schen Basen (E) und von Dihydroheptoxidiazinen (F) im Einklang wären.



*) Das spezifische Reduktionsmittel der *N*-Oxyde?).

***) Die spektroskopische Untersuchung ist im Gange.

7) E. OCHIAI, J. org. Chemistry 18, 354 [1953].

Diese Strukturen E und F halten wir jedoch für weniger wahrscheinlich, da unsere Produkte einerseits keine freie Oximfunktion haben (sie lösen sich in Lauge nicht), andererseits mit milden Oxydationsmitteln zu den Chinazolin- N^3 -oxyden II abgewandelt werden können.

Die Oxydation der 1.2-Dihydro-chinazolin- N^3 -oxyde V zu den entsprechenden Chinazolin- N^3 -oxyden II nahmen wir zunächst mit Kaliumhexacyanoferrat(III), sodann mit alkoholischer Eisen(III)-chloridlösung vor. Die Erfahrung lehrte dann, daß die Oxydation mit guter Ausbeute gelingt, wenn die Lösung der Dihydroverbindung in Chloroform bei Raumtemperatur mit verd. Kaliumpermanganatlösung geschüttelt wird.

Verbindungen vom Typ der 1.2-Dihydro-chinazolin- N^3 -oxyde werden in den zusammenfassenden Artikeln über die Chemie des Chinazolins^{8,9)} nicht erwähnt, weshalb dieser Verbindungstyp Interesse beanspruchen dürfte. Tab. 3 enthält die von uns hergestellten Vertreter.

Die zur Herstellung der in Tab. 1 aufgeführten Chinazolin-oxyde II benötigten 2-Acylamino-acetophenone bereiteten wir aus den entsprechenden 2-Amino-acetophenonen mit den Säurechloriden in Benzol oder Chloroform bei Gegenwart von Pyridin. Dieses Verfahren führte beim Benzoylieren des 3.5-Dibrom-2-amino-acetophenons nicht zum Erfolg. In Toluol ohne Pyridin entstanden neben der erwarteten Benzoylverbindung noch weitere nicht identifizierte Produkte.

Die Oxime I wurden in wäßrigem Äthanol durch Kochen mit Hydroxylaminhydrochlorid in Gegenwart von Pyridin hergestellt.

Die Tab. 4 und 5 enthalten die Daten der hergestellten 2-Acylamino-acetophenone sowie ihrer Oxime.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Analysen wurden in der analytischen Abteilung des Instituts von IOLANDA MURESAN durchgeführt unter Leitung von RAMONTIAN EUGEN.

Zur Herstellung der in Tab. 1 angeführten Chinazolin- N^3 -oxyde aus den entsprechenden α -Acylamino-acetophenonoximen wurden 6 Methoden angewendet.

- 1) *Methode A*⁴⁾: 10–15 Min. Erwärmen mit 85-proz. Schwefelsäure auf 60–80°.
- 2) *Methode B*: 15 Min. Erwärmen mit Polyphosphorsäure auf 80–90°.
- 3) *Methode C*: Behandeln mit 16% HCl enthaltendem absol. Äthanol bei Raumtemperatur.
- 4) *Methode D*: Behandeln mit 10-proz. wäßriger Salzsäure.
- 5) *Methode E*: In gewissen Fällen geht die Ringbildung während des Oximierens unter der Wirkung des überschüss. $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ vor sich.
- 6) *Methode F*¹⁰⁾: Aus Chinazolin mit $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$.

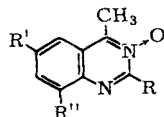
⁸⁾ T. A. WILLIAMSON, The Chemistry of Quinazoline in R. C. ELDERFIELD, Heterocyclic Compounds, VI, S. 324, John Wiley & Sons Inc. New York, Chapman & Hall, Ltd. London 1957.

⁹⁾ W. L. F. ARMAREGO, Quinazolines in A. R. KATRITZKY, Advances in Heterocyclic Chemistry, I, S. 253, Academic Press New York, London 1963.

¹⁰⁾ K. ADACHI, J. pharmac. Soc. Japan [Yakugakuzasshi] 77, 514 [1957], C. 1963, 21938–9.

Beispiele für die einzelnen Methoden

Methode A. a) 4-Methyl-2-[β -methyl-styryl]-chinazolin-*N*³-oxyd (II f): 5.89 g (0.02 Mol) 2-[α -Methyl-cinnamoylamino]-acetophenonoxim (I f) werden unter Rühren in 30 ccm 85-proz. Schwefelsäure gelöst, wobei die Temperatur von 30 auf 40° steigt. Man erwärmt auf 60° und hält 10 Min. bei dieser Temperatur, kühlt sodann ab und gießt unter Rühren in 500 ccm Wasser. Das hellgelbe Kristallisationsprodukt wird abgesaugt, mit NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen. 5.0 g II f (90%). Aus Äthanol Schmp. 141–141.5°.

Tab. 1. Dargestellte 4-Methyl-chinazolin-*N*³-oxyde II

Verbin- dung	R	R''	R'	%Ausb.		Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysendaten		
				Methode	Schmp.		C	H	N
IIa	CH ₃ *)	H	H	76 E	103°	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O (174.2)	Ber. 68.94 Gef. 68.71	5.79 5.88	16.08 15.93
IIb	C ₆ H ₅	H	H	93; 88 B, A	139– 140°	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O (236.3)	Ber. 76.25 Gef. 76.36	5.12 5.52	11.86 11.85
IIc	C ₆ H ₄ –Cl(<i>p</i>)	H	H	87 C	176°	C ₁₅ H ₁₁ ClN ₂ O (270.7)	Ber. 66.54 Gef. 66.59	4.10 4.36	10.35 10.30
II d	C ₆ H ₄ –NO ₂ (<i>p</i>)	H	H	92 A	241– 242°	C ₁₅ H ₁₁ N ₃ O ₃ (281.3)	Ber. 64.05 Gef. 63.86	3.94 4.20	14.94 14.67
IIe	–CH=CH–C ₆ H ₅	H	H	91 C	175– 176°	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O (262.3)	Ber. 77.83 Gef. 77.20	5.38 5.61	10.68 10.43
II f	–C=CH–C ₆ H ₅ CH ₃	H	H	90 A	141– 141.5°	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O (276.3)	Ber. 78.23 Gef. 77.42	5.84 6.25	10.14 10.29
II g		H	H	88 C	206°	C ₁₃ H ₁₀ N ₂ O ₂ (226.2)	Ber. 69.09 Gef. 69.25	4.46 4.84	12.39 15.55
II h	CH ₃	Br	H	83 D, E, F	187– 188°	C ₁₀ H ₉ BrN ₂ O (253.1)	Ber. 47.45 Gef. 47.23	3.58 3.72	11.07 11.05
II i	C ₆ H ₄ –OCH ₃ (<i>p</i>)	Br	H	92 C	165– 166°	C ₁₆ H ₁₃ BrN ₂ O ₂ (345.2)	Ber. 55.67 Gef. 55.43	3.79 4.02	8.12 8.22
II j	C ₆ H ₅	Br	H	95 A	140– 141°	C ₁₅ H ₁₁ BrN ₂ O (315.2)	Ber. 57.16 Gef. 57.15	3.52 3.73	8.89 8.59
II k	C ₆ H ₅	Br	Br	93 A	154– 155°	C ₁₅ H ₁₀ Br ₂ N ₂ O (394.1)	Ber. 45.71 Gef. 45.99	2.56 2.67	7.11 7.02

*) Nach K. v. AUWERS¹⁾ 1,3-Acetylmethylisindazol.

b) 4-Methyl-2-phenyl-chinazolin-*N*³-oxyd (II b): 2.54 g (0.01 Mol) 2-Benzoylamino-acetophenonoxim (I b) werden in 15 ccm 85-proz. Schwefelsäure unter Rühren gelöst. Man erwärmt 15 Min. auf 75–80°, gießt die orange, dann rötlich gewordene Lösung in 250 ccm Wasser, filtriert die sich absetzende Kristallmasse, wäscht mit NaHCO₃ und befreit mittels Wassers von Säure: 2.05 g II b (88%), Schmp. 134–137°. Aus 50-proz. Äthanol Schmp. 137–138°.

Bemerkung: Bei kurzer Reaktionszeit und niedriger Temperatur (30–50°) ist der Ring-schluß selbst in 96-proz. Schwefelsäure nicht vollkommen. Z. B.:

c) 5.08 g (0.02 Mol) 2-Benzoylamino-acetophenoxim werden in 20 ccm konz. Schwefelsäure gelöst, wobei die Temperatur von 30 auf 55° steigt. Die Lösung wird inzwischen orangefarben; 5 Min. nach dem Lösen des Oxims wird das Ganze in 400 ccm Wasser gegossen und aufgearbeitet wie bei IIb. Aus Äthanol kommen 2.5 g (50%) des Ausgangsoxims vom Schmp. 180–181° (keine Depression).

Methode B. 4-Methyl-2-phenyl-chinazolin-*N*³-oxyd (IIb): 2.54 g (0.01 Mol) 2-Benzoylamino-acetophenoxim (Ib) werden unter Rühren in 20 ccm Polyphosphorsäure auf 85° erwärmt und 15 Min. bei dieser Temperatur gehalten. Die ausgeschiedene, hellgelbe Kristallmasse wird unter Rühren in 250 ccm Wasser gegossen, mit NaHCO₃-Lösung gewaschen und mit Wasser von Säure befreit: 2.2 g (93%) IIb. Aus Äthanol Schmp. 139–140°.

Methode C. 4-Methyl-2-[furyl-(2)]-chinazolin-*N*³-oxyd (IIg): 2.44 g (0.01 Mol) 2-Furoyl-amino-acetophenoxim (Ig) werden bei Raumtemperatur in 10 ccm 16% Chlorwasserstoff enthaltendem absol. Äthanol gelöst. Nach 10 Min. entsteht eine homogene, beinahe farblose Lösung, die nach 10 Min. tief zitronengelb wird und nach weiteren 30 Min. eine kristalline Masse ausscheidet. Am folgenden Tag wird das ausgeschiedene IIg-Hydrochlorid filtriert, mit Dichlormethan gewaschen, in einem Scheidetrichter in 20 ccm Dichlormethan suspendiert und mit 20 ccm gesättigter NaHCO₃-Lösung versetzt. Beim Schütteln lösen sich die Kristalle auf, die zwei Phasen werden getrennt, die wäßrige Phase mit noch 10 ccm Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Dichlormethanlösungen werden mit 10 ccm Wasser gewaschen und das Lösungsmittel abdestilliert: 2 g IIg (88%). Aus Äthanol oder Benzol Schmp. 205 bis 206°.

Methode D. 6-Brom-2.4-dimethyl-chinazolin-*N*³-oxyd (IIh): 1.36 g (5 mMol) 5-Brom-2-acetylamino-acetophenoxim (Ih) werden in 10 ccm 10-proz. Salzsäure 30 Sek. aufgeköcht*). Die schnell abgekühlte Lösung wird mit Kohle filtriert und mit überschüss. Ammoniak alkali-siert. Dabei scheiden sich 1.05 g IIh (83%) kristallin ab. Aus Äthanol Schmp. 187–188°.

Methode E).** 6-Brom-2.4-dimethyl-chinazolin-*N*³-oxyd (IIh): 1.36 g (5 mMol) Ih werden in 10 ccm Äthanol, mit 0.5 g Hydroxylamin-hydrochlorid versetzt, 3 Stdn. gekocht, abgekühlt und mit 10 ccm Wasser verdünnt: 0.86 g IIh (68%). Aus Äthanol Schmp. 187–188°.

Methode F†). 6-Brom-2.4-dimethyl-chinazolin-*N*³-oxyd (IIh): 1.2 g (5 mMol) 6-Brom-2.4-dimethyl-chinazolin (IIIh) in 10 ccm Äthanol werden mit 0.5 g Hydroxylamin-hydrochlorid versetzt und 3 Stdn. gekocht. Nach dem Abkühlen wird mit 25 ccm Wasser verdünnt. Es resultieren 1.1 g IIh (87%) vom Schmp. 175–179°. Aus Äthanol Schmp. 186–187°; keine Depression mit auf andere Weise hergestelltem Chinazolin-oxyd.

Unter ähnlichen Bedingungen bleibt sowohl das 4-Methyl-2-phenyl-chinazolin (IIIb) als auch sein 6-Bromabkömmling (IIIj) größtenteils unverändert ††).

4-Methyl-2-[*p*-nitro-phenyl]-chinazolin (III d)

a) **Durch Reduktion von II d:** 2.81 g (0.01 Mol) II d werden in 25 ccm alkoholfreiem Chloroform mit 5 ccm Phosphortrichlorid 15 Min. gekocht. Eine klebrige Masse setzt sich ab, die

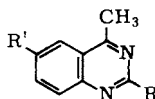
* Bei längerem Kochen trat unter Bildung von 5-Brom-2-acetylamino-acetophenon und 5-Brom-2-amino-acetophenon in erheblichem Umfang Hydrolyse auf.

** Die Methode war im Falle des 2-Benzoylamino-acetophenoxims nicht anwendbar: das Oxim bleibt unverändert.

† Auf ähnliche Weise (aber in wäßr. 2*n* NaOH) hat zuerst K. ADACHI¹⁰⁾ Chinazolin in Chinazolin-*N*³-oxyd umgewandelt.

†† L. H. STERNBACH, S. KAISER und E. REEDER, J. Amer. chem. Soc. **82**, 475 [1960], haben mit ähnlicher Methode neben anderen Produkten 6-Chlor-2-methyl-4-phenyl-chinazolin-*N*³-oxyd aus dem entsprechenden Chinazolin hergestellt.

Tab. 2. 4-Methyl-chinazoline III



Verbindung	R	R'	Schmp.	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyseendaten		
					C	H	N
IIIa	CH ₃	H	72° (Hydrat)	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ ·2H ₂ O (194.2)	Ber. 61.83 Gef. 61.61	7.27 7.36	14.45 14.23
IIIb	C ₆ H ₅	H	90°	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ (220.3)	Ber. 81.79 Gef. 81.38	5.49 5.56	12.72 12.60
III d	C ₆ H ₄ -NO ₂ (<i>p</i>)	H	170°	C ₁₅ H ₁₁ N ₃ O ₂ (265.3)	Ber. 67.92 Gef. 67.85	4.18 4.31	15.84 15.91
IIIh	CH ₃	Br	100°	C ₁₀ H ₉ BrN ₂ (237.1)	Ber. 50.65 Gef. 50.18	3.83 3.98	11.82 11.62
IIIj	C ₆ H ₅	Br	146–147°	C ₁₅ H ₁₁ BrN ₂ (299.2)	Ber. 60.22 Gef. 60.04	3.71 4.04	9.36 9.20
III m	C ₆ H ₄ -NHAc(<i>p</i>)	H	202–203°	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O (277.3)	Ber. 73.63 Gef. 73.48	5.45 5.64	15.15 14.99

mit 25 ccm Wasser versetzt und mit 20-proz. Natronlauge alkalisiert wird. Die wäbr. Schicht wird mit Chloroform ausgeschüttelt und mit Wasser gewaschen. Der Destillationsrückstand der Chloroformlösung wird mit wenig Äthanol verrieben und filtriert. Aus 80-proz. Essigsäure kommen 1.64 g *III d* (62%) mit Schmp. 168–170°. Gut löslich in 1.2-Dichlor-äthan und Chloroform, schwer in Äthanol.

b) Nach BISCHLER: 2.84 g (0.01 Mol) 2-[*p*-Nitro-benzoylamino]-acetophenon (*IV d*) werden mit 30 ccm 8% Ammoniak enthaltendem Äthanol im Rohr 4 Stdn. im 150–160°-Ölbad gehalten. Nach dem Abdestillieren des Äthanol wird der kristalline Rückstand aus 80-proz. Essigsäure umkristallisiert: 2.26 g *III d* (86%) mit Schmp. 169–170°, ohne Depression mit dem nach a) gewonnenen Produkt.

4-Methyl-2-[*p*-acetyl-amino-phenyl]-chinazolin (*III m*)

a) 2.81 g (0.01 Mol) *IId* werden durch Erwärmen auf dem Wasserbad in 15 ccm Essigsäure + 5 ccm Wasser gelöst. Man gibt unter Rühren 2 g Eisenpulver zu und rührt unter Erwärmen auf dem Wasserbad 1 Stde. Nach dem Abkühlen versetzt man mit 50 ccm Wasser und fügt unter Rühren 4 ccm Acetanhydrid zu. Nach einigen Minuten scheidet sich *III m* in farblosen Kristallen vom Schmp. 196–198° aus. Ausb. 2.3 g (83%). Aus 50-proz. Äthanol Schmp. 201–203°.

b) 2.65 g *III d* werden in 15 ccm Essigsäure + 5 ccm Wasser unter Zugabe von 1.7 g Eisenpulver gelöst. Die Reaktion wie oben ergibt 2.4 g *III m*. Aus 50-proz. Äthanol Schmp. 202–203°, im Gemisch mit dem Produkt nach a) keine Depression.

6-Brom-4-methyl-2-phenyl-chinazolin (*III j*)

a) Nach BISCHLER: 3.18 g (0.01 Mol) 5-Brom-2-benzoylamino-acetophenon (*IV j*) werden, in 30 ccm 8% Ammoniak enthaltendem abs. Äthanol gelöst, im Rohr 5 Stdn. auf 160° erwärmt. Man erhält 2.75 g *III j* (92%). Aus Äthanol Schmp. 146–147°.

b) Aus 6-Brom-4-methyl-2-phenyl-chinazolin- N^3 -oxyd (*II j*)



α) 3.15 g (0.01 Mol) *II j* in 25 ccm alkoholfreiem CHCl₃ werden mit 5 ccm Phosphor-trichlorid versetzt und 15 Min. gekocht. Nach Zugabe von 25 ccm Wasser wird mit 20-proz. Natronlauge alkalisiert und mit CHCl₃ extrahiert. Nach Abziehen des CHCl₃ wird der Rückstand aus 50-proz. Äthanol umkristallisiert: 2.1 g *III j* (70%) mit Schmp. 145–146°. Gibt mit dem nach BISCHLER hergestellten Produkt keine Depression.

β) 3.15 g (0.01 Mol) *IIj* in 15 ccm Essigsäure + 3 ccm Wasser werden mit 0.5 g *Eisenpulver* unter Rühren eine Stde. im Wasserbad erwärmt. Man verdünnt mit 50 ccm Wasser und extrahiert mit Chloroform. Die Lösung hinterläßt 2.7 g *IIIj* (90%). Aus Äthanol Schmp. 146–147°, ohne Depression mit dem nach *BISCHLER* hergestellten Produkt.

Die in Tab. 3 aufgeführten Verbindungen wurden nach nachstehenden Methoden hergestellt.

Tab. 3. Dargestellte 1,2-Dihydro-chinazolin-*N*³-oxyde V



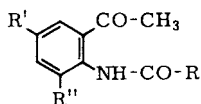
Verbindung	R	R'	R''	Schmp.	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysendaten		
						C	H	N
Vb	C ₆ H ₅	H	H	164–165°	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O (238.3)	Ber. 75.60 Gef. 75.43	5.92 6.03	11.76 11.62
Vd	C ₆ H ₄ –NO ₂ (<i>p</i>)	H	H	177–178°	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O ₃ (283.3)	Ber. 63.60 Gef. 63.26	4.63 4.76	14.84 14.71
Ve	–CH=CH–C ₆ H ₅	H	H	159–160°	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O (264.3)	Ber. 77.24 Gef. 77.21	6.10 6.28	10.60 10.65
Vg		H	H	165–166°	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₂ (228.3)	Ber. 68.40 Gef. 68.27	5.30 5.61	12.28 11.97
Vi	C ₆ H ₄ –OCH ₃ (<i>p</i>)	Br	H	191–192°	C ₁₆ H ₁₅ BrN ₂ O ₂ (347.2)	Ber. 55.34 Gef. 55.12	4.36 4.38	8.07 8.06
Vj	C ₆ H ₅	Br	H	190–191°	C ₁₅ H ₁₃ BrN ₂ O (317.2)	Ber. 56.80 Gef. 56.74	4.13 4.27	8.83 8.66
Vk	C ₆ H ₅	Br	Br	172°	C ₁₅ H ₁₂ Br ₂ N ₂ O (396.1)	Ber. 45.48 Gef. 45.32	3.06 3.21	7.07 6.89
Vm	C ₆ H ₄ –NHAc(<i>p</i>)	H	H	228–230°	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₂ (295.3)	Ber. 69.13 Gef. 68.99	5.80 6.00	14.23 14.31
Vn	–CH ₂ –CH ₂ –CH ₃	H	H	118–119°	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O (204.3)	Ber. 70.55 Gef. 70.23	7.90 8.08	13.72 13.73
Vo	C ₆ H ₄ –OCH ₃ (<i>p</i>)	H	H	166°	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₂ (268.3)	Ber. 71.62 Gef. 71.54	6.01 6.30	10.44 10.42
Vp	C ₆ H ₃ (OCH ₃) ₂ -(3,4)	H	H	192–193°	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₃ (298.3)	Ber. 68.44 Gef. 67.98	6.08 6.32	9.39 9.25
Vq	C ₆ H ₄ –NO ₂ (<i>m</i>)	H	H	172–173°	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O ₃ (283.3)	Ber. 63.60 Gef. 63.96	4.63 4.97	14.84 14.89
Vr	C ₆ H ₄ –NO ₂ (<i>o</i>)	H	H	208–209°	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O ₃ (283.3)	Ber. 63.60 Gef. 62.96	4.63 4.64	14.84 14.32
Vs	C ₆ H ₄ –N(CH ₃) ₂ (<i>p</i>)	H	H	162°	C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O (281.3)	Ber. 72.57 Gef. 72.45	6.81 6.98	14.94 14.80
Vt	C ₆ H ₄ –OH(<i>o</i>)	H	H	203°	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₂ (254.3)	Ber. 70.85 Gef. 70.67	5.55 5.63	11.02 11.07
Vu	C ₆ H ₃ (OCH ₃) ₂ -(3,4)	Br	H	110–112°	C ₁₇ H ₁₇ BrN ₂ O ₃ (377.3)	Ber. 54.12 Gef. 54.38	4.54 4.75	7.43 7.31
Vv	C ₆ H ₄ –NO ₂ (<i>o</i>)	Br	H	176–177°	C ₁₅ H ₁₂ BrN ₃ O ₃ (362.2)	Ber. 49.74 Gef. 49.77	3.35 3.56	11.60 11.46
Vw	–CH=CH–C ₆ H ₅	Br	H	171–172°	C ₁₇ H ₁₅ BrN ₂ O (343.2)	Ber. 59.47 Gef. 59.29	4.40 4.60	8.16 8.28
Vx		Br	H	159–161°	C ₁₃ H ₁₁ BrN ₂ O ₂ (308.2)	Ber. 50.66 Gef. 50.90	3.93 4.01	9.09 9.03

4-Methyl-2-[*p*-dimethylamino-phenyl]-1.2-dihydro-chinazolin-*N*³-oxyd (*Vs*): 1.5 g (0.01 Mol) *o*-Amino-acetophenonoxim werden unter leichtem Erwärmen in 8 ccm Äthanol gelöst, mit 1.5 g (0.01 Mol) *p*-Dimethylamino-benzaldehyd versetzt und bei Raumtemperatur stehen gelassen. Nach der Zugabe des Aldehyds wird die fast farblose Lösung orangefarben, nach einer Stde. setzt sich ein kristalliner Stoff ab, der am nächsten Tag filtriert und mit wenig 50-proz. Methanol gewaschen wird: 2.6 g *Vs* (92%). Aus Methanol Schmp. 160–161°. Gelbe Kristalle, die am Licht orangefarben werden und sich gut in Chloroform, Pyridin, wäbr. Äthanol, schwer in Benzol und Äthylacetat lösen.

4-Methyl-2-[*p*-acetamino-phenyl]-1.2-dihydro-chinazolin-*N*³-oxyd (*Vm*): Zur Lösung von 1.5 g (0.01 Mol) *o*-Amino-acetophenonoxim in 8 ccm Äthanol gibt man 1.63 g (0.01 Mol) *p*-Acetamino-benzaldehyd und erwärmt auf 70–75°. Aus der homogenen, dunkelgelben Lösung setzt sich nach kurzer Zeit eine kristalline Masse ab, die nach dem Abkühlen filtriert und mit Aceton gewaschen wird: 2.8 g *Vm* (95%). Aus wäbrigem 50-proz. Dimethylformamid hellgelbe Kristalle mit Schmp. 228–230°.

6-Brom-4-methyl-2-phenyl-1.2-dihydro-chinazolin-*N*³-oxyd (*Vj*): Zur Lösung von 2.3 g (0.01 Mol) 5-Brom-2-amino-acetophenonoxim in 8 ccm Äthanol gibt man 1.06 g (0.01 Mol) Benzaldehyd. Unter leichter Erwärmung setzt sich in 1–2 Stdn. eine kristalline Masse ab, die nach dem Abkühlen filtriert und mit 50-proz. Äthanol gewaschen wird: 3.04 g *Vj* (96%). Aus Äthylacetat hellgelbe Kristalle mit Schmp. 190–191°. Schwer löslich in Benzol, Toluol, gut in Äthylacetat und Chloroform.

Tab. 4. 2-Acylamino-acetophenone VI



Verbin- dung	R	R'	R''	Schmp.	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysendaten		
						C	H	N
VIc	C ₆ H ₄ -Cl(<i>p</i>)	H	H	106°	C ₁₅ H ₁₂ ClNO ₂ (273.7)	Ber. 65.82 Gef. —	4.42 —	5.12 —
VI d	C ₆ H ₄ -NO ₂ (<i>p</i>)	H	H	183— 184°	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O ₄ (284.3)	Ber. 63.37 Gef. 63.60	4.26 4.50	9.89 9.63
VI e	-CH=CH-C ₆ H ₅	H	H	89.5— 90.5°	C ₁₇ H ₁₅ NO ₂ (265.3)	Ber. 76.96 Gef. —	5.70 —	5.28 5.41
VI f	-C=CH-C ₆ H ₅ CH ₃	H	H	Öl	C ₁₈ H ₁₇ NO ₂ (279.3)	—	—	—*)
VI g		H	H	106°	C ₁₃ H ₁₁ NO ₃ (229.2)	Ber. 68.11 Gef. 67.96	4.84 4.96	6.11 6.02
VI i	C ₆ H ₄ -OCH ₃ (<i>p</i>)	Br	H	166°	C ₁₆ H ₁₄ BrNO ₃ (384.2)	Ber. 55.19 Gef. 54.91	4.05 4.10	4.02 3.90
VI j	C ₆ H ₅	Br	H	134— 135°	C ₁₅ H ₁₂ BrNO ₂ (318.2)	Ber. 56.62 Gef. 56.41	3.80 3.96	4.40 4.40
VI k	C ₆ H ₅	Br	Br	165— 167°	C ₁₅ H ₁₁ Br ₂ NO ₂ (397.1)	Ber. 45.36 Gef. 44.62	2.79 2.60	3.53 3.84

*) Wurde nicht rein erhalten und nicht analysiert. Charakterisierung durch das Oxim und das daraus gewonnene Chinazolin-oxyd.

6.8-Dibrom-4-methyl-2-phenyl-1.2-dihydro-chinazolin-N³-oxyd (Vk): Ausb. 90%. Aus Benzol Schmp. 171–172°.

4-Methyl-chinazolin-N³-oxyde durch Oxydation der Dihydroverbindungen V

6.8-Dibrom-4-methyl-2-phenyl-chinazolin-N³-oxyd (IIk): 1.98 g (5 mMol) Vk in 40 ccm alkoholfreiem Chloroform werden mit 30 ccm 2-proz. KMnO₄-Lösung 30 Min. geschüttelt. Das MnO₂ wird filtriert und mit Chloroform gewaschen, die Chloroformschicht wird abgetrennt und das Solvens abdestilliert. Den Rückstand verreibt man mit wenig Äthanol und filtriert 3.23 g IIk (82%) ab. Aus Äthanol Schmp. 154–155°, keine Depression mit dem aus I k durch Ringschluß hergestellten Produkt.

Ähnlich wird aus V b II b hergestellt, identisch mit dem Ringschlußprodukt aus I b.

Zur Herstellung der in Tab. 4 vorkommenden Acetophenone wurden folgende Verfahren angewendet.

a) 2-[Furoyl-(2)-amino]-acetophenon (VIg): Zu 13.52 g (0.1 Mol) *o*-Amino-acetophenon*) in 100 ccm Benzol gibt man 8.7 g (0.11 Mol) wasserfreies Pyridin und kocht unter Rühren 30 Min. mit 14.36 g (0.11 Mol) Furoyl-(2)-chlorid. Nach dem Abkühlen fügt man 100 ccm Wasser zu, filtriert die ausgeschiedenen Kristalle und destilliert das Benzol ab. Der Rückstand wird mit den abfiltrierten Kristallen vereinigt und aus Äthanol umkristallisiert: 19.7 g VIg (86%), Schmp. 106°.

b) 3.5-Dibrom-2-benzoylamino-acetophenon (VIk): 8.79 g (0.03 Mol) 3.5-Dibrom-2-amino-acetophenon in 5 ccm Toluol werden mit 6 g (0.04 Mol) Benzoylchlorid 40 Min. gekocht, weitere 15 Min. nach Hinzufügen von 20 ccm 10-proz. Na₂CO₃-Lösung. Nach dem Abkühlen wird mit wenig Äthanol verrieben. Aus Toluol kristallisieren 8.1 g VIk (68%) mit Schmp. 165–168°.

Die in Tab. 5 aufgeführten Oxime I wurden in Äthanol oder in wäbr. Äthanol aus den entsprechenden Acetophenonen mit Hydroxylamin-hydrochlorid in Gegenwart von Natriumacetat durch mehrstdg. Kochen hergestellt.

Im Falle der 2-Acetamino-acetophenone wird jedoch bei dieser Methode aus dem gebildeten Oxim durch Wasseraustritt der Chinazolin-oxyd-Ring geschlossen. Deshalb wurden diese Oxime entweder durch kurzes Erwärmen der alkalischen Lösung (10-proz. Natronlauge) des entsprechenden Chinazolin-oxyds oder durch Oximieren in 10-proz. Natronlauge hergestellt.

2-Cinnamoylamino-acetophenonoxim (Ie): Das Gemisch von 5.5 g VIe, 2 g Hydroxylamin-hydrochlorid, 1.5 ccm Pyridin und 17 ccm Äthanol wird 1 Stde. gekocht. Nach dem Abkühlen verdünnt man mit 8 ccm Wasser und filtriert die abgesetzte kristalline Masse: 4.16 g Ie (82%). Aus Äthanol Schmp. 180–181°.

2-[Furoyl-(2)-amino]-acetophenonoxim (Ig): Das Gemisch von 9.17 g VIg, 5 g Hydroxylamin-hydrochlorid, 6 g Natriumacetat (kristallisiert), 40 ccm Äthanol und 10 ccm Wasser wird 2 1/2 Stdn. gekocht. Nach dem Abkühlen gibt man unter Umrühren 75 ccm Wasser zu und filtriert die abgesetzten Kristalle: 9.19 g Ig (93%). Aus 50-proz. Äthanol Schmp. 170–171°.

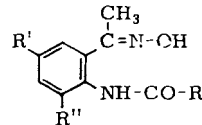
5-Brom-2-acetamino-acetophenonoxim (Ih): Das Gemisch von 5.1 g (0.03 Mol) 5-Brom-2-acetamino-acetophenon, 20 ccm Äthanol, 2.5 g Hydroxylamin-hydrochlorid und 1.5 ccm Pyridin wird 3 Stdn. gekocht. Nach der Zugabe von 20 ccm Wasser werden die abgeschiedenen Kristalle filtriert und mit Wasser gewaschen: 4.5 g Ih (89%); aus Äthanol Schmp. 190–191°.

*) Das aus *o*-Nitro-äthylbenzol durch Nitrosieren gewonnene Acetophenonoxim wurde hydrolysiert und sodann die Nitro-Gruppe reduziert.

2.53 g *Ih* werden in 6 ccm 10-proz. *Natronlauge* so lange auf 50° erwärmt (ca. 10 Min.), bis eine homogene Lösung entsteht. Unter Kühlen wird mit 50-proz. Essigsäure neutralisiert. Es scheiden sich 2.44 g *Ih* (90%) ab. Schmp. 180–181° (aus Methanol).

2-Acetamino-acetophenonoxim (Ia): Unter Umrühren werden in 10-proz. *Natronlauge* bei Raumtemperatur 8.86 g (0.05 Mol) fein zerstäubtes *2-Acetamino-acetophenon* und 5 g *Hydroxylamin-hydrochlorid* suspendiert. Die nach 1 stdg. Rühren erhaltene homogene hellgelbe Lösung wird mit Eis abgekühlt und gleichzeitig mit Essigsäure angesäuert, wobei 6.2 g *Oxim* (65%) mit Schmp. 151–152° ausfallen.

Tab. 5. 2-Acylamino-acetophenonoxime I



Verbin- dung	R	R'	R''	Schmp.	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysendaten		
						C	H	N
Ic	C ₆ H ₄ -Cl(<i>p</i>)	H	H	158– 159°	C ₁₅ H ₁₃ ClN ₂ O ₂ (288.7)	Ber. 62.39 Gef. 62.26	4.54 4.63	9.70 9.61
Id	C ₆ H ₄ -NO ₂ (<i>p</i>)	H	H	180– 182°	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O ₄ (299.3)	Ber. 60.20 Gef. 60.29	4.38 4.46	14.04 14.23
Ie	-CH=CH-C ₆ H ₅	H	H	180– 181°	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₂ (280.3)	Ber. 72.84 Gef. 72.68	5.75 5.92	10.00 10.12
If	-C=CH-C ₆ H ₅ CH ₃	H	H	135– 136°	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₂ (294.3)	Ber. 73.44 Gef. 73.24	6.16 6.32	9.52 9.63
Ig		H	H	169– 170°	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₃ (244.3)	Ber. 63.92 Gef. 63.80	4.95 5.13	11.47 11.33
Ih	CH ₃	Br	H	180– 181°	C ₁₀ H ₁₁ BrN ₂ O ₂ (271.1)	Ber. 44.30 Gef. 44.19	4.09 4.22	10.33 10.17
Ii	C ₆ H ₄ -OCH ₃ (<i>p</i>)	Br	H	186– 187°	C ₁₆ H ₁₅ BrN ₂ O ₃ (363.2)	Ber. 52.90 Gef. 52.76	4.16 4.28	7.71 7.59
Ij	C ₆ H ₅	Br	H	183– 184°	C ₁₅ H ₁₃ BrN ₂ O ₂ (333.2)	Ber. 54.07 Gef. 54.15	3.93 4.10	8.41 8.34
Ik	C ₆ H ₅	Br	Br	190– 191°	C ₁₅ H ₁₂ Br ₂ N ₂ O ₂ (412.1)	Ber. 43.71 Gef. 43.57	2.91 3.06	6.80 6.63