

Walter Ried und Joachim Valentin¹⁾

Reaktionen mit Aminoguanidin, I

Derivate des *s*-Triazolo[1.5-*c*]chinazolins

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt am Main

(Eingegangen am 27. April 1967)

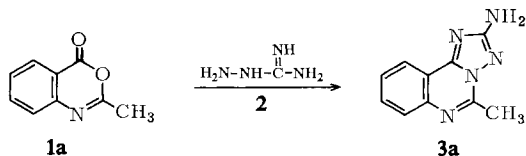
Die Umsetzung von Aminoguanidin²⁾ mit 4-Oxo-4*H*-3.1-benzoxazinen („Acylanthranilen“) **1** führt zu substituierten *s*-Triazolo[1.5-*c*]chinazolinen **3**. Das so zugängliche 2-Amino-5-methyl-*s*-triazolo[1.5-*c*]chinazolin (**3a**) wird der Mannich-Reaktion mit Piperidin/Formaldehyd unterworfen; durch Kondensation mit 2 Mol eines aromatischen Aldehyds entstehen 2-Arylidenamino-5-styryl-*s*-triazolo[1.5-*c*]chinazoline **13**.

1) Umsetzung von Aminoguanidin mit 4-Oxo-4*H*-3.1-benzoxazinen („Acylanthranilen“)

Die Umsetzung von 4-Oxo-4*H*-3.1-benzoxazinen („Acylanthranilen“) mit prim. Aminen führt zu 3-substituierten Chinazolonen^{3,4)}. Daneben entstehen häufig [*N*-Acyl-anthranilsäure]-amide⁴⁾, die in einzelnen Fällen und unter bestimmten Bedingungen Hauptprodukte der Reaktion werden können.

So erhält man nach Schmidt, Eichenberger und Wilhelm⁵⁾ bei der Umsetzung von 4-Oxo-2-methyl-4*H*-3.1-benzoxazin („Acetyl-anthranil“) (**1a**) mit Guanidin das [*N*-Acetyl-anthranilsäure]-guanidid.

Wir haben **1a** mit Aminoguanidin (**2**) (als Hydrogencarbonat oder Hydrochlorid) umgesetzt und als einziges isolierbares Reaktionsprodukt das 2-Amino-5-methyl-*s*-triazolo[1.5-*c*]chinazolin (**3a**) zu 39% erhalten.



Die quantitative Kupplung der diazotierten Verbindung **3a** ergibt eine diazotierbare Aminogruppe pro Mol. Das NMR-Spektrum (konz. Schwefelsäure) zeigt 4 aromatische Protonen ($\tau = 1-2$ ppm) und ein Methyl-Singulett bei $\tau = 6.47$ ppm.

¹⁾ Teil der Dissertat. J. Valentin, Univ. Frankfurt a. Main, 1967.

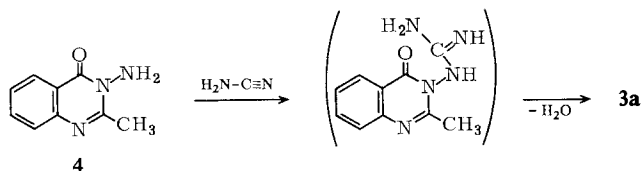
²⁾ Wir danken Herrn Dr. H. Ritter (Cassella) für den Hinweis auf das Aminoguanidin.

³⁾ M. T. Bogert und C. E. May, J. Amer. chem. Soc. **31**, 512 (1909).

⁴⁾ A. Sch. Greiffenberg, Ber. dtsh. chem. Ges. **35**, 3481 (1902).

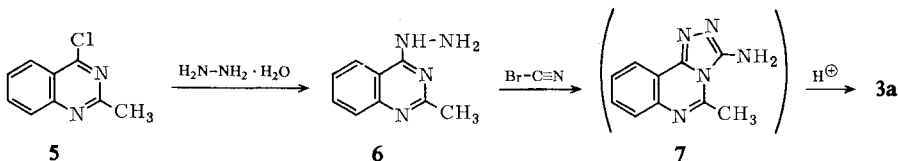
⁵⁾ P. Schmidt, K. Eichenberger und M. Wilhelm, D. A. S. 1174761 (BRD) (1964).

3a bildet sich in winziger Menge auch bei der Umsetzung von 3-Amino-2-methyl-chinazolon-(4) (**4**) mit Cyanamid:



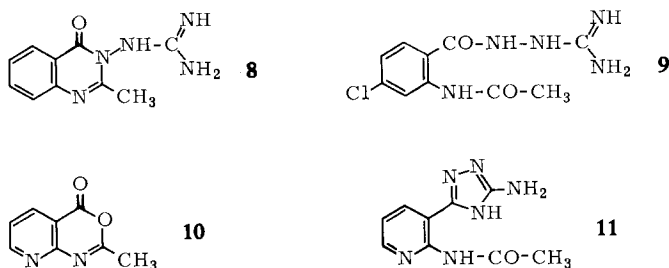
Überraschenderweise entsteht wenig **3a** auch bei der Einwirkung von Bromcyan auf 4-Hydrazino-2-methyl-chinazolin (**6**); letzteres wurde aus **5** mit Hydrazinhydrat dargestellt. Eine der Verbindung **3a** chromatographisch sehr ähnliche Substanz konnten wir nicht isolieren.

Dieser Vorgang dürfte durch Ringöffnungs-Ringschluß-Umlagerung des vermutlich zunächst gebildeten 3-Amino-5-methyl-*s*-triazolo[4.3-*c*]chinazolins (**7**) zu erklären sein:



2) Zwischenprodukte

Bei der Darstellung von **3a** kann aus der Mutterlauge das 3-Guanidino-2-methyl-chinazolon-(4) (**8**) isoliert werden^{5a}). Bei der Umsetzung des 7-Chlor-4-oxo-2-methyl-4*H*-3.1-benzoxazins (**1b**) mit Aminoguanidin gelingt es, das 4-Chlor-2-acetaminobenzaminoguanidin (**9**) abzufangen.

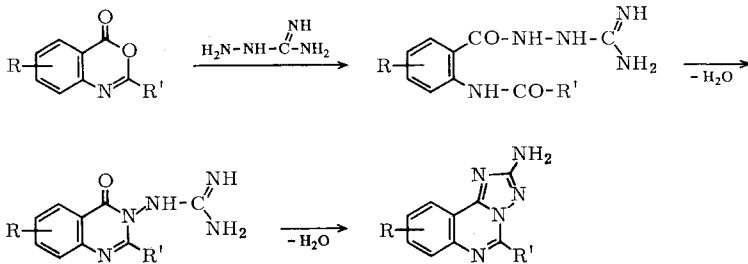


Bei der Reaktion des 8-Aza-benzoxazinons **10** mit Aminoguanidin entsteht das 5-Amino-3-[2-acetamino-pyridyl-(3)]-*s*-triazol (**11**). Das IR-Spektrum dieser Substanz zeigt starke Amidbanden bei 3420, 3300, 3260 und 3120/cm.

8 und **9** können bei 180° in DMF zu **3a** bzw. **3b** cyclisiert werden; **11** konnten wir wegen Substanzmangel noch nicht entsprechend umsetzen.

^{5a}) Eingefügt bei der Korrektur (22. 2. 1968).

Die Bildung dieser Substanzen deutet auf folgenden Reaktionsablauf:



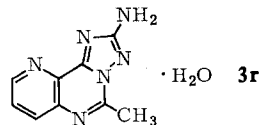
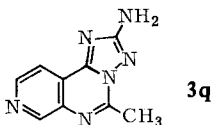
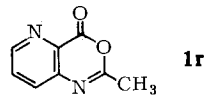
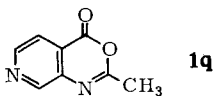
3) Anwendbarkeit der Reaktion

Analog **1a** wurden 15 verschieden substituierte 4-Oxo-4H-3,1-benzoxazine (**1b–p**) und zwei isomere Pyrido-oxazine (**1q, r**) mit Aminoguanidin zu den entsprechenden *s*-Triazolo[1.5-*c*]chinazolinen (**3b–p**) bzw. den Systemen **3q, r** umgesetzt.

Die Analogie der Produkte mit **3a** folgt aus der Darstellungsweise, den Elementaranalysen, den Schmelzpunkten und der Ähnlichkeit der IR- und UV-Spektren dieser Substanzgruppe.



| 1,3 | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | R ⁵ | 1,3 | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | R ⁵ |
|----------|-----------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------|---|------------------|--------------------------|----------------|-----------------|
| a | CH ₃ | H | H | H | H | i | CH ₃ | OCH ₃ | H | Cl | CH ₃ |
| b | CH ₃ | H | Cl | H | H | j | CH ₃ | H | Benzo- Anelland Cl | | |
| c | CH ₃ | Cl | H | Cl | H | k | C ₆ H ₅ | H | H | H | H |
| d | CH ₃ | H | NO ₂ | H | H | l | C ₆ H ₅ | CH ₃ | Cl | H | H |
| e | CH ₃ | H | H | NO ₂ | H | m | 2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ | H | H | H | H |
| f | CH ₃ | H | CH ₃ | H | CH ₃ | n | 3-H ₃ C-4-O ₂ N-C ₆ H ₃ | H | H | H | H |
| g | CH ₃ | CH ₃ | Cl | H | H | o | 4-O ₂ N-C ₆ H ₄ | H | H | H | H |
| h | CH ₃ | OCH ₃ | H | H | CH ₃ | p | C ₂ H ₅ | H | H | H | H |



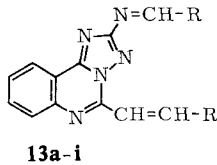
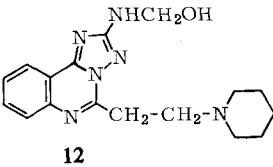
4) Reaktionen des 2-Amino-5-methyl-*s*-triazolo[1.5-*c*]chinazolins (3a)

a) Mannich-Reaktion

Die Umsetzung von **3a** mit Formaldehyd und Piperidin führt glatt zu der erwarteten, an der NH₂-Gruppe des Triazols hydroxymethylierten Mannich-Base (**12**).

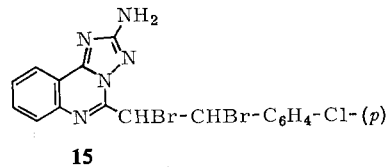
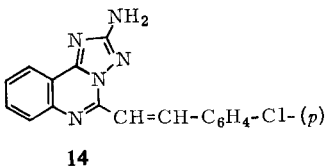
b) Umsetzung mit aromatischen Aldehyden

Durch Kondensation von **3a** mit aromatischen Aldehyden werden die Azomethine der 2-Amino-5-[2-aryl-vinyl]-*s*-triazolo[1.5-*c*]chinazoline **13a–h** erhalten. Zimt-aldehyd reagiert analog zu **13i**, während aliphatische Aldehyde bisher nicht zur Reaktion gebracht werden konnten.



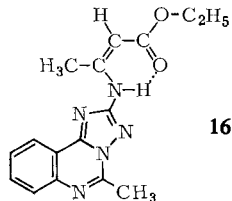
| | R |
|------------|---|
| 13a | C ₆ H ₅ |
| b | 4-Cl-C ₆ H ₄ |
| c | 3-O ₂ N-C ₆ H ₄ |
| d | 4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ |
| e | 4-(CH ₃) ₂ N-C ₆ H ₄ |
| f | Furyl-(2)- |
| g | Pyridyl-(4)- |
| h | 6-Methyl-pyridyl-(2)- |
| i | C ₆ H ₅ -CH=CH- |

Bei der Verseifung der Azomethin-Gruppe von **13b** (als Beispiel) erhielten wir **14**, bei der Bromaddition an dessen Äthylen-Doppelbindung das Dibromid **15**.



c) Umsetzung mit Acetessigester

Die Aminogruppe von **3a** läßt sich mit 1 Mol Acetessigester zum Enamin **16** kondensieren. Seine Struktur ergibt sich aus dem NMR-Spektrum (Tab. 1).



Tab. 1. NMR-Signale und Zuordnungen von **16** (aufgenommen in Deuteriochloroform)

| Gruppierung | Multiplizität | τ (ppm) | relat. Intensität |
|--|---------------|--------------|-------------------|
| $-\text{CO}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ | Triplett | 8.69 | 3 |
| | Quartett | 5.77 | 2 |
| $-\text{N}-\overset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}=\overset{\text{H}}{\text{C}}\text{H}^6$ | Singulett | 5.10 | 1 |
| $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}=\text{C}$ | Singulett | -1.25 | 1 |
| $-\text{CH}_3$ | Singulett | 7.12 | 3 |
| $-\text{CH}_3$ | Singulett | 7.48 | 3 |
| aromat. Protonen | Multiplett | 1.6-2.5 | 4 |

Den Herren Dr. *H. Ritter* und Dr. *H. v. Brachel* (Cassella AG) danken wir herzlich für sehr nützliche Diskussionen, den Herren Dr. *H. Gehrke* und Dr. *H. Frind* (Cassella AG) für die Aufnahme zahlreicher Spektren.

Der Fa. *Cassella Farbwerke Mainkur AG* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* danken wir für die großzügige Förderung unserer Arbeit.

Beschreibung der Versuche

Die IR-Spektren wurden von KBr-Preßlingen (1–1.5 mg Subst./200 mg KBr) mit den Perkin Elmer-Geräten Modell 21 und Gitterspektrograph 337, die UV-Spektren mit dem Bausch & Lomb-Spektrographen Spectronic 505 aufgenommen. Die Schmelzpunkte wurden im Kupferblock bestimmt und sind nicht korrigiert.

Darstellung der *s*-Triazolo[1.5-*c*]chinazoline (**3a–p**)

Verfahren A: 0.1 Mol eines 4-Oxo-4H-3.1-benzoxazins **1** und 0.125 Mol Aminoguanidinhydrogencarbonat werden unter Rühren in 220 ccm Pyridin 10 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wird filtriert, das Filtrat i. Vak. zur Trockne eingedampft, der glasige Rückstand mit 250 ccm Ligroin ausgekocht und 5 Stdn. mit 200 ccm kaltem Wasser geschüttelt, wobei Kristallisation eintritt. Der farblose Festkörper wird abgesaugt, mit wenig Wasser gewaschen und getrocknet. Man bestimmt die Ausb. und kristallisiert um.

Verfahren B: 0.1 Mol eines 4-Oxo-4H-3.1-benzoxazins **1** und 0.14 Mol Aminoguanidinhydrogencarbonat werden in 50 ccm DMF unter Rühren 15 Stdn. unter Rückfluß im 180°-Ölbad erhitzt. Man rührt dann 5 Stdn. bei Raumtemp. und weitere 5 Stdn. bei -10 bis -20°. Das auskristallisierte Produkt wird abgesaugt, mit Wasser und wenig Methanol gewaschen und getrocknet.

Die nach diesem Verfahren erhaltenen Produkte sind in Tab. 2 zusammengestellt.

Die als Ausgangsmaterialien verwendeten Benzoxazinone wurden nach zwei Methoden dargestellt:

A) Nach *Bogert und Seil*⁷⁾ sowie *Mohr und Köhler*⁸⁾: 1 Mol einer substituierten Anthranilsäure wird in 700 ccm Acylanhydrid 5 Stdn. auf 110° erwärmt und danach die entstandene Carbonsäure und der Anhydrid-Überschuß i. Vak. abdestilliert. Der Rückstand wird nach

⁶⁾ Nach *G. Storck, A. Brizzolara, H. Landesman, J. Smuszkoicz und R. Terrell*, J. Amer. chem. Soc. **85**, 207 (1963), liegen die Signale der Vinyl-Protonen in Enaminen bei $\tau = 5.58$ bis 4.60 ppm.

⁷⁾ *M. T. Bogert und H. A. Seil*, J. Amer. chem. Soc. **29**, 529 (1907).

⁸⁾ *E. Mohr und Fr. Köhler*, Ber. dtsch. chem. Ges. **40**, 998 (1907).

dem Erkalten mit Essigsäure-äthylester angerieben, abgesaugt und i. Vak. bei 50° getrocknet. Man erhält die *Benzoxazinone* in einer für weitere Umsetzungen ausreichenden Reinheit.

Zur weiteren Reinigung können sie aus Äthylacetat umkristallisiert werden (s. Tab. 3).

B) Nach Heller und Fiesselmann⁹⁾: Die Lösung von 1 Mol einer substituierten *Anthranilsäure* in 1 l Pyridin wird bei Raumtemp. im Verlauf von 1–2 Stdn. 1 Mol *Acylchlorid* zugesetzt. Dann läßt man 3 Stdn. bei 60° und 5 Stdn. bei 100° rühren, engt auf 500 ccm ein und saugt nach dem Abkühlen ab. Den Filterkuchen wäscht man mit wenig Methanol und Wasser nach, digeriert ihn 5 Min. mit 5 proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung, saugt wieder ab, wäscht mit Wasser und Methanol und trocknet ihn i. Vak. bei 50°. Die erhaltenen *Benzoxazinone* können aus Äthylacetat umkristallisiert werden (s. Tab. 3).

2-Amino-5-methyl-pyrido[4.3-e]-s-triazolo[1.5-c]pyrimidin (3q): 25.0 g (0.2 Mol) *3-Aminopyridin-carbonsäure-(4)* werden mit 130 ccm *Acetanhydrid* 5 Stdn. auf 100–110° erwärmt. Aus der dunklen Lösung wird i. Vak. bei 50–60° das *Acetanhydrid* möglichst vollständig abdestilliert und der dunkelbraune Rückstand mit 50 ccm Methanol angerieben. Nach 2stdg. Stehenlassen bei 0° wird abgesaugt und der Filtrückstand mit wenig kaltem Methanol farblos gewaschen. Rohausb. 23.5 g (75%) *4-Oxo-2-methyl-4H-pyrido[3.4-d][1.3]oxazin (1q)*.

20 g (0.123 Mol) des rohen **1q** werden unter Rühren mit 17.3 g (0.127 Mol) *Aminoguanidinhydrogencarbonat* in 200 ccm *Pyridin* 10 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Danach wird i. Vak. eingedampft, der glasige Rückstand mit Methanol angerieben, abgesaugt und nach Auswaschen mit Methanol die gelbliche Substanz getrocknet. Ausb. 10.3 g (42%). Aus DMF blaßgelbe Nadeln vom Schmp. 278–280°.

$C_9H_8N_6$ (200.2) Ber. C 54.00 H 4.03 N 41.98 Gef. C 53.71 H 4.22 N 41.69

2-Amino-5-methyl-pyrido[2.3-e]-s-triazolo[1.5-c]pyrimidin (3r): 10.0 g (78 mMol) *3-Aminopyridin-carbonsäure-(2)* werden mit 50 ccm *Acetanhydrid* 5 Stdn. auf 100–110° erwärmt. Aus der dunklen Reaktionslösung wird i. Vak. bei 50–60° das *Acetanhydrid* möglichst vollständig abdestilliert, der dunkle Rückstand mit CCl_4 angerieben, abgesaugt und der Rückstand mit CCl_4 farblos gewaschen. Nach Trocknen erhält man 9.5 g rohes *4-Oxo-2-methyl-4H-pyrido[3.2-d][1.3]oxazin (1r)* (75%).

9.0 g (55 mMol) rohes **1r** und 8.4 g (62 mMol) *Aminoguanidinhydrogencarbonat* werden unter Rühren in 120 ccm *Pyridin* unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten saugt man vom Ungelösten ab und dampft das Filtrat i. Vak. zur Trockene. Der Rückstand wird mit kaltem Methanol angerieben, abgesaugt und mit wenig kaltem Methanol farblos gewaschen. Nach dem Trocknen wird mit 100 ccm 5proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung $\frac{1}{2}$ Stde. bei 50° digeriert, wieder abgesaugt, mit Wasser und Methanol gewaschen und getrocknet. Ausb. 4.8 g (43%). Aus DMF kurze, derbe, farblose Nadeln, Schmp. 308–310°.

$C_9H_8N_6 \cdot H_2O$ (218.2) Ber. C 49.54 H 4.62 N 38.52 Gef. C 49.53 H 3.98 N 39.14

2-Amino-5-methyl-s-triazolo[1.5-c]chinazolin (3a)

a) Aus *3-Amino-2-methyl-chinazolon-(4) (4)*: 3.0 g (17 mMol) **4** werden mit 1.0 g (24 mMol) *Cyanamid* zum Schmelzen erhitzt und 5 Min. bei 160° gehalten. Nach dem Abkühlen wird der Schmelzkuchen fein pulverisiert und 5 mal mit 20 ccm Äthylacetat ausgekocht. Der klare Extrakt wird auf 5 ccm eingengt und 2 Stdn. bei 0° gehalten. Die nochmals filtrierte klare Lösung wird auf handgegossenen ca. 0.5 mm starken, 30 Min. bei 110° aktivierten Kieselgel-H-Schichten mit Benzol/Äthylacetat/Ameisensäure (80 : 20 : 5) chromatographiert. Die **3a** enthaltende Zone ist unter der Analysenquarzlampe durch die intensive Fluoreszenz des Formiats zu erkennen ($R_F = 0.207$). Sie wird von der Platte abgeschabt und mit Methanol extrahiert. Nach Eindampfen des Extrakts erhält man aus *p*-Xylol ca. 5 mg farblose Nadeln, die bei 220–221° schmelzen und mit dem Präparat aus **1a** keine Schmp.-Depression zeigen.

⁹⁾ G. Heller und G. Fiesselmann, Liebigs Ann. Chem. **324**, 118 und 134 (1902).

Tab. 2. Aus 4-Oxo-4H-3,1-benzoxazinen **1a-p** dargestellte s-Triazolol[1,5-c]chinazoline **3a-p**

| aus | Methode Ausb. % | Schmp. aus | Summenformel (Mol.-Gew.) | Ber. Gef. C | Analyse H | N |
|---|--------------------|---------------------------------------|--|----------------|--------------|----------------|
| s-Triazolol[1,5-c]- chinazolin | | | | | | |
| 2-Amino-5-methyl- (3a) | B 39 | 221–222° (<i>p</i> -Xylol) | C ₁₀ H ₉ N ₅ (199.2) | 60.29 59.87 | 4.56 4.60 | 35.16 34.56 |
| 8-Chlor-2-amino-5- methyl- (3b) | A 32 | 229–231° (<i>p</i> -Xylol) | C ₁₀ H ₈ ClN ₅ (233.7) | 51.39 52.00 | 3.46 3.60 | 29.97 29.33 |
| 7,9-Dichlor-2-amino- 5-methyl- (3c) | A 41 | 229–231° (<i>p</i> -Xylol) | C ₁₀ H ₇ Cl ₂ N ₅ (268.1) | 44.80 44.75 | 2.63 2.18 | 26.12 27.10 |
| 8-Nitro-2-amino- 5-methyl- (3d) | B 50 | 284–285° (Nitrobenzol) | C ₁₀ H ₈ N ₆ O ₂ (244.2) | 49.18 49.30 | 3.30 3.51 | 34.42 34.50 |
| 9-Nitro-2-amino- 5-methyl- (3e) | B 6.7 | 282–284° (Nitrobenzol) | C ₁₀ H ₈ N ₆ O ₂ (244.2) | 49.18 48.17 | 3.30 3.50 | 34.42 31.93 |
| 2-Amino-5,8,10- trimethyl- (3f) | A 32 | 295–297° (<i>p</i> -Xylol) | C ₁₂ H ₁₃ N ₅ (227.3) | 63.41 63.24 | 5.77 5.64 | 30.81 30.18 |
| 8-Chlor-2-amino- 5,7-dimethyl- (3g) | B 50 | 242–243° (<i>p</i> -Chlor-toluol) | C ₁₁ H ₁₀ ClN ₅ (247.7) | 53.34 53.41 | 4.08 4.30 | 28.28 27.78 |
| 2-Amino-7-methoxy- 5,10-dimethyl- (3h) | B 32 | 228–230° (<i>p</i> -Chlor-toluol) | C ₁₂ H ₁₃ N ₅ O (243.3) | 59.24 58.57 | 5.39 5.50 | 28.78 28.72 |
| 9-Chlor-2-amino- 7-methoxy-5,10- dimethyl- (3i) | A 16 | 279–280° (<i>p</i> -Chlor-toluol) | C ₁₂ H ₁₂ ClN ₅ O (277.7) | 51.90 51.29 | 4.37 4.61 | 25.22 24.71 |
| 12-Chlor-2-amino- 5-methyl-benzol[<i>g</i>]- (3j) | A 25 | 307–309° (DMF) | C ₁₄ H ₁₀ ClN ₅ (283.7) | 59.27 59.21 | 3.54 3.61 | 24.69 24.90 |
| 2-Amino-5-phenyl- (3k) | A 53 | 213–215° (DMF) | C ₁₅ H ₁₁ N ₅ (261.3) | 68.94 69.00 | 4.25 4.41 | 26.81 26.28 |
| 8-Chlor-2-amino- 7-methyl-5-phenyl- (3l) | B 33 | 278–279° (DMF) | C ₁₆ H ₁₂ ClN ₅ (309.8) | 62.03 62.71 | 3.91 4.10 | 22.61 23.60 |
| 2-Amino-5-[2,4-dichlor- phenyl]- (3m) | B 86 | 232–234° (<i>p</i> -Xylol) | C ₁₅ H ₉ Cl ₂ N ₅ (330.2) | 54.56 54.39 | 2.75 3.11 | 21.20 21.02 |
| 2-Amino-5-[4-nitro- 3-methyl-phenyl]- (3n) | B 57 | 289–290° (Nitrobenzol) | C ₁₆ H ₁₂ N ₆ O ₂ (320.3) | 59.99 59.29 | 3.78 3.75 | 26.24 25.50 |
| 2-Amino-5-[4-nitro- phenyl]- (3o) | B 68 | 287–289° (Nitrobenzol) | C ₁₅ H ₁₀ N ₆ O ₂ (306.3) | 58.81 57.55 | 3.30 3.21 | 27.44 26.69 |
| 2-Amino-5-äthyl- (3p) | B 39 | 180–181° (<i>p</i> -Xylol) | C ₁₁ H ₁₁ N ₅ (213.2) | 61.96 61.11 | 5.21 5.05 | 32.85 32.18 |

Tab. 3. Dargestellte Benzoxazinone **1a**–**p**

| | Methode | Ausb. % | Schmp. aus Äthylacetat | Summenformel (Mol.-Gew.) | Ber. Gef. | N |
|-----------|---------|------------|---------------------------|---|----------------|---|
| 1a | A | 98 | 81–82° | vergl. <i>Mohr</i> und <i>Köhler</i> ¹⁰⁾ | | |
| b | A | 95 | 143–144° | C ₉ H ₆ ClNO ₂ (195.6) | 7.16 7.12 | |
| c | A | 93 | 144–145° | C ₉ H ₅ Cl ₂ NO ₂ (230.0) | 6.09 6.05 | |
| d | A | 85 | 135–136° | C ₉ H ₆ N ₂ O ₄ (206.1) | 13.59 13.54 | |
| e | A | 45 | 158–160° | C ₉ H ₆ N ₂ O ₄ (206.1) | 13.59 12.05 | |
| f | A | 88 | 220–222° | C ₁₁ H ₁₁ NO ₂ (189.2) | 7.40 7.32 | |
| g | A | 75 | 115–117° | C ₁₀ H ₈ ClNO ₂ (211.6) | 6.68 6.70 | |
| h | A | 60 | 151–152° | C ₁₁ H ₁₁ NO ₃ (205.2) | 6.82 6.77 | |
| i | A | 65 | 173–174° | C ₁₁ H ₁₀ ClNO ₂ (223.6) | 6.26 5.98 | |
| j | A | 72 | 207–208° | C ₁₃ H ₈ ClNO ₂ (245.6) | 5.70 5.90 | |
| k | B | 80 | 115–116° | C ₁₄ H ₉ NO ₂ (223.2) | 6.27 6.51 | |
| l | B | 85 | 165–167° | C ₁₅ H ₁₀ ClNO ₂ (271.6) | 5.16 5.12 | |
| m | B | 66 | 129–130° | C ₁₄ H ₇ Cl ₂ NO ₂ (292.1) | 4.80 4.85 | |
| n | B | 89 | 155–158° | C ₁₅ H ₁₀ N ₂ O ₄ (282.2) | 9.92 9.90 | |
| o | B | 49 | 201–203° | C ₁₄ H ₈ N ₂ O ₄ (268.2) | 10.44 10.45 | |
| p | A | 90 | 87–89° | C ₁₀ H ₉ NO ₂ (175.1) | 7.99 7.95 | |

b) Aus 4-Chlor-2-methyl-chinazolin (**5**): In eine Lösung von 28 g (0.45 Mol) 80proz. *Hydrazinhydrat* in 300 ccm Methanol läßt man bei Raumtemp. langsam eine Lösung von 39 g (0.218 Mol) nach *Scarborough*¹¹⁾ dargestelltem **5** in 400 ccm Methanol tropfen. Nach weiterem 3stdg. Rühren bei Raumtemp. zieht man bei 40° i. Vak. das Methanol ab. Bei 0° kristallisiert nach einigen Stdn. das 4-Hydrazino-2-methyl-chinazolin (**6**) in gelben Kristallkörnern aus. Die Substanz wird abgesaugt, mit Methanol, Wasser und wieder Methanol gewaschen und getrocknet.

Die Suspension von 1.0 g (5.8 mMol) **6** (Rohprodukt) in 200 ccm Methanol wird bei 60° langsam mit 0.6 g (5.7 mMol) *Bromcyan* in 20 ccm Methanol versetzt. Nach vollständiger Zugabe wird mit 3 Tropfen konz. Salzsäure angesäuert und noch 10 Min. bei 60° gehalten. Man kühlt ab, filtriert und engt auf 5 ccm ein, worauf innerhalb von 5 Stdn. bei 0° 40 mg blaßgelbes **3a** kristallisieren; aus *p*-Xylol Schmp. 221–222°, keine Depression mit dem Produkt aus **1a**.

¹⁰⁾ E. *Mohr* und Fr. *Köhler*, J. prakt. Chem. [2] **80**, 535 (1909).

¹¹⁾ H. C. *Scarborough*, B. C. *Lawes*, J. L. *Minielli* und J. L. *Compton*, J. org. Chemistry **27**, 959 (1962).

Chromatographie der auf verschiedenen Wegen erhaltenen Präparate 3a: Die rohen Reaktionsgemische der Umsetzung von **4** mit Cyanamid (I) und von **6** mit Bromcyan (II) werden in Eisessig/Methanol (1:1) gelöst und neben reinem, aus **1a** und Aminoguanidin dargestelltem **3a** (III) im gleichen Lösungsmittel auf denselben Cellulosestreifen (Papier: Schleicher & Schüll 2043 b Mgl.) aufgetragen. Nach aufsteigender Entwicklung werden die gesuchten Substanzen durch Diazotierung und Kuppeln mit R-Salz (rot) sichtbar gemacht. Die Abhängigkeit der R_F -Werte von I—III von der Natur der Steigflüssigkeit wird bestimmt.

3-Guanidino-2-methyl-chinazolon-(4) (8)^{5a}: Gemäß Verfahren B (S. 2110) werden 0.1 Mol **1a** mit 0.14 Mol *Aminoguanidin-hydrogencarbonat* umgesetzt. Nach Absaugen des auskristallisierten **3a** destilliert man aus der Mutterlauge i. Vak. 40—50 ccm DMF ab. Der zähflüssige Rückstand wird mit 10 ccm konz. Salzsäure verrührt und allmählich mit 200 ccm Aceton versetzt. Man läßt 5 Stdn. rühren, saugt ab, wäscht mit Aceton und trocknet. Ausb. 4.5 g (21%) **8**·HCl. Schmp. 247—249° (aus Methanol).

$C_{10}H_{12}N_5OCl$ (253.7) Ber. C 47.36 H 4.77 Cl 13.98 N 27.63 O 6.31
Gef. C 46.88 H 4.35 Cl 13.90 N 28.55 O 6.30

4-Chlor-2-acetamino-benzaminoguanidin (9): 18 g (92 mMol) *7-Chlor-4-oxo-2-methyl-4H-3,1-benzoxazin (1b)* und 16 g (117 mMol) *Aminoguanidin-hydrogencarbonat* werden in 200 ccm Pyridin unter Rühren rückfließend gekocht, bis eine klare Lösung entstanden ist. Danach wird das Kochen noch 20 Min. fortgesetzt. Nach Abkühlen wird von Verunreinigungen abfiltriert, i. Vak. eingedampft, der glasige Rückstand mit 750 ccm Wasser ausgekocht und die heiße Lösung vom Ungelösten abfiltriert. Das heiße Filtrat wird mit Aktivkohle 2—3 Min. zum Sieden erhitzt, filtriert und gekühlt. Dabei kristallisieren 4.8 g **9** (19%) in farblosen Nadeln aus. Aus Wasser Schmp. 240° unter Aufschäumen.

$C_{10}H_{12}ClN_5O_2$ (269.7) Ber. C 44.53 H 4.50 Cl 13.14 N 25.97 O 11.68
Gef. C 44.70 H 4.61 Cl 13.12 N 25.63 O 11.80

5-Amino-3-[2-acetamino-pyridyl-(3)]-s-triazol (11): 10 g (78 mMol) *2-Amino-pyridin-carbonsäure-(3)* werden analog Beispiel **3r** mit *Acetanhydrid* umgesetzt. Man erhält 5.0 g rohes *4-Oxo-2-methyl-4H-pyrido[2,3-d][1,3]oxazin (10)* (39%).

5.0 g (31 mMol) rohes **10** werden mit 5.3 g (39 mMol) *Aminoguanidin-hydrogencarbonat* in 65 ccm Pyridin analog wie bei **3r** umgesetzt und aufgearbeitet. Ausb. 2.3 g (34%). Aus wenig DMF farblose, sehr kleine Kristalle vom Schmp. 300—301°.

$C_9H_{10}N_6O$ (218.2) Ber. C 49.54 H 4.62 N 38.52 Gef. C 49.60 H 4.71 N 37.78

2-Hydroxymethylamino-5-[2-piperidino-äthyl]-s-triazolo[1,5-c]chinazolin (12): 5.0 g (25 mMol) **3a**, 2.1 g (25 mMol) *Piperidin* und 1.6 g (54 mMol Formaldehyd) *Paraformaldehyd* in 50 ccm Eisessig werden unter Rühren 20 Min. auf 30°, 20 Min. auf 50°, 20 Min. auf 70°, 20 Min. auf 90° und 10 Min. auf 100° erwärmt. Nach dem Abkühlen saugt man den gelblichen Niederschlag ab, wäscht mit Wasser, dann mit Methanol und trocknet. Rohausb. 7.3 g (98%).

Die Substanz läßt sich durch Umkristallisieren schlecht reinigen. Sie wird daher in 4 *n* HCl heiß gelöst, die Lösung mit Aktivkohle geklärt und filtriert. Durch Neutralisieren mit verd. Ammoniak wird **12** gefällt und wie oben gewaschen. Die Verbindung zeigt keinen scharfen Schmp., sondern erweicht bei 120° und sintert zwischen 130 und 150° zu einer Schmelze, die oberhalb 170° u. Zers. aufschäumt.

$C_{17}H_{22}N_6O$ (326.4) Ber. C 62.55 H 6.80 N 25.75 Gef. C 62.65 H 6.57 N 25.02

Umsetzung von 3a mit aromatischen Aldehyden und Zimtaldehyd zu 13a—i: 13 mMol **3a** werden mit 130 mMol (Mol-Verhältnis 1:10) des aromatischen *Aldehyds* und 1.5 ccm *Piperi-*

Tab. 4. Kondensationsprodukte von **3a** mit aromatischen Aldehyden und mit Zimtaldehyd

| -s-triazolo[1,5-c]- chinazolin | Lösungs- mittel L % Ausb. | Schmp. aus | Reakt.-Zeit <i>t</i> (Min.) | Summenformel (Mol.-Gew.) | Analyse | | |
|--|---------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|---|----------------|--------------|----------------|
| | | | | | Ber. Gef. C | H N | |
| 2-Benzylidenamino- 5-styryl- (13a) | Aceton 41 | 264° (<i>p</i> -Xylol) | 90 | C ₂₄ H ₁₇ N ₅ (375.4) | 76.78 76.44 | 4.57 4.81 | 18.66 18.60 |
| 2-[4-Chlor-benzylidenamino]- 5-[4-chlor-styryl]- (13b) | Aceton 49 | 264° (<i>p</i> -Xylol) | 40 | C ₂₄ H ₁₅ Cl ₂ N ₅ (444.3) | 64.88 64.25 | 3.40 3.50 | 15.76 17.53 |
| 2-[3-Nitro-benzylidenamino]- 5-[3-nitro-styryl]- (13c) | Chlorbenzol 25 | 253—255° (<i>p</i> -Chlor-toluol) | 40 | C ₂₄ H ₁₅ N ₇ O ₄ (465.4) | 61.93 61.66 | 3.25 3.75 | 21.07 20.58 |
| 2-[4-Methoxy-benzylidenamino]- 5-[4-methoxy-styryl]- (13d) | Methanol 36 | 220—221° (<i>p</i> -Xylol) | 60 | C ₂₆ H ₂₁ N ₅ O ₂ (435.5) | 71.70 71.03 | 4.87 4.96 | 16.08 16.61 |
| 2-[4-Dimethylamino-benzyliden- amino]-5-[4-dimethylamino-styryl]- (13e) | Methanol 36 | 236—238° (<i>p</i> -Xylol) | 60 | C ₂₈ H ₂₇ N ₇ (461.6) | 72.85 72.09 | 5.89 6.20 | 21.24 21.85 |
| 2-Furfurylidenamino- 5-[2-(furyl-(2))-vinyl]- (13f) | Aceton 41 | 224—225° (<i>p</i> -Chlor-toluol) | 90 | C ₂₀ H ₁₃ N ₅ O ₂ (355.3) | 67.60 66.45 | 3.69 4.50 | 19.71 21.44 |
| 2-[Pyridyl-(4)-methylenamino]- 5-[2-(pyridyl-(4))-vinyl]- (13g) | Aceton 47 | 310—312° (<i>p</i> -Chlor-toluol) | 15 | C ₂₂ H ₁₅ N ₇ (377.4) | 70.01 66.42 | 4.01 4.50 | 25.98 27.52 |
| 2-[6-Methyl-pyridyl-(2)-methylen- amino]-5-[2-(6-methyl-pyridyl-(2))- vinyl]- (13h) | Aceton 20 | 223—225° (<i>p</i> -Xylol) | 5 | C ₂₄ H ₁₉ N ₇ (405.4) | 71.10 70.66 | 4.73 4.83 | 24.19 24.70 |
| 2-Cinnamylidenamino- 5-[4-phenyl-butadienyl]- (13i) | Methanol | Zers. ab 160° (Aceton/Methanol) | 60 | C ₂₈ H ₂₁ N ₅ (427.5) | 78.66 78.76 | 4.96 5.62 | 16.38 15.47 |

din t Min. unter Rückfluß auf 180° erwärmt. Danach wird noch heiß in ein Lösungsmittel L eingegossen und 12 Stdn. zur Kristallisation bei 0° gehalten. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Aceton gewaschen und getrocknet. Nach Bestimmung der Ausb. wird aus einem Lösungsmittel U umkristallisiert und analysiert. Reaktionszeiten t , Lösungsmittel L und U, Schmelzpunkte und Ausbeuten siehe Tab. 4.

2-Amino-5-[4-chlor-styryl]-s-triazolo[1.5-c]chinazolin (14): 1.0 g (2.5 mMol) **13b** wird in 10 ccm Eisessig 5 Min. zum Sieden erhitzt. Der nach dem Abkühlen auskristallisierte Niederschlag wird abgesaugt und aus *p*-Xylol umgelöst. Ausb. 0.55 g (72%). Schmp. $279-280^\circ$.

$C_{17}H_{12}ClN_5$ (321.8) Ber. C 63.45 H 3.77 N 21.76 Gef. C 62.28 H 4.00 N 22.30

*2-Amino-5-[1.2-dibrom-2-(*p*-chlor-phenyl)-äthyl]-s-triazolo[1.5-c]chinazolin (15)*: Die Lösung von 1.0 g (2.5 mMol) **13b** in 30 ccm Eisessig läßt man mit 0.36 g Brom 15 Min. bei $40-45^\circ$ stehen; danach wird 5 Min. zum Sieden erhitzt und auf 10 ccm eingeeengt. Beim Abkühlen kristallisiert eine gelbliche Substanz. Umlösen aus wenig Eisessig gibt 0.65 g (60%) farblose Nadelchen, die sich bei 160° gelb färben und bei $185-186^\circ$ schmelzen.

$C_{17}H_{12}Br_2ClN_5$ (481.5) Ber. Br 33.30 Cl 7.37 Gef. Br 30.18 Cl 7.53

2-[1-Methyl-2-äthoxycarbonyl-vinylamino]-5-methyl-s-triazolo[1.5-c]chinazolin (16): 20 g (0.1 Mol) **3a**, 200 ccm Acetessigester und 1 ccm Piperidin werden 18 Stdn. auf 180° Außentemp. erwärmt. Nach Abkühlen wird abgesaugt, mit Methanol gewaschen und getrocknet. Rohausb. 20 g. Dieses Zwischenprodukt wird mit 100 ccm Methanol ausgekocht, getrocknet und aus Toluol umkristallisiert: 14 g einer farblosen Verbindung, die bei $160-162^\circ$ schmilzt.

10 g davon werden 3 Stdn. auf 240° erhitzt. Die noch flüssige Schmelze wird in 20 ccm DMF eingegossen, bis zur vollständigen Lösung gekocht. Beim Kühlen kristallisiert eine blaßgelbe Substanz, die nach einigen Stdn. abgesaugt, mit Methanol gewaschen und bei 80° getrocknet wird. Rohausb. 6.2 g (30%, bez. auf **3a**). Aus Äthanol blaßgelbe Nadeln, die bei $145-146^\circ$ schmelzen.

$C_{16}H_{17}N_5O_2$ (311.3) Ber. C 61.73 H 5.50 N 22.50 Gef. C 61.29 H 5.10 N 22.61