

Lilly Capuano und Wolfgang Ebner¹⁾

Phenyldiazomethan als Cyclisierungsmittel, IV²⁾

Synthese von 1-Hydroxy-chinazolinen und 2*H*-[1.2.4]Oxadiazolo-[2.3-*a*]chinazolinen

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität des Saarlandes, Saarbrücken

(Eingegangen am 22. Oktober 1968)

o-Hydroxyamino-benzoesäure-äthylester (**1**) bildet mit Methylisocyanat in Abwesenheit eines Katalysators das *N*-Carbamoylderivat **2**; dieses cyclisiert mit Hilfe von Phenyldiazomethan zum 2.1-Benzisoxazolonderivat **3b**. In Gegenwart von Triäthylamin als Katalysator reagiert **1** mit Methylisocyanat unter Bildung des Dicarbamoylderivats **4**; in Gegenwart von Phenyldiazomethan dagegen liefert es über **4** hinaus je nach den Mengenverhältnissen Derivate des 1-Hydroxy-chinazolins (**5b**) oder des 2*H*-[1.2.4]Oxadiazolo[2.3-*a*]chinazolins (**7**), eines neuen heterocyclischen Systems.

In der ersten Mitteilung dieser Reihe³⁾ wurde berichtet, daß Phenyldiazomethan den Einbau von Isocyanat zwischen eine aromatische Hydroxy- bzw. Aminogruppe und ein *o*-ständiges Estercarbonyl katalysiert, wobei Benzoxazine bzw. Chinazoline gebildet werden. Im Rahmen dieser Synthesen bot die Umsetzung von *o*-Hydroxyamino-benzoesäure-äthylester (**1**) mit Isocyanaten und Phenyldiazomethan neue Möglichkeiten, da die Hydroxyaminogruppe sowohl am N als auch am O carbamoyliert werden kann.

Wir setzten zunächst **1** ohne Katalysator mit überschüssigem Methylisocyanat um, beobachteten jedoch stets nur die Aufnahme von einem einzigen Mol. CH₃NCO. Das gebildete Addukt **2** cyclisiert mit Hilfe von Phenyldiazomethan zu dem bisher noch nicht beschriebenen 1-Methylcarbamoyl-2.1-benzisoxazol-(3) (**3b**), das auch durch Carbamoylierung des unsubstituierten Benzisoxazolons (**3a**) mit Methylisocyanat bei Gegenwart von Phenyldiazomethan gebildet wird und durch seine Spektren eindeutig charakterisiert ist: es zeigt im IR-Spektrum (KBr) eine NH- und zwei CO-Banden bei 3375, 1770 und 1727/cm; im NMR-Spektrum (CDCl₃)⁴⁾ vier aromatische Protonen zentriert um τ 1.82 und 2.38 ppm, ein NCH₃-Dublett bei 6.87

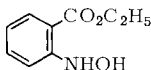
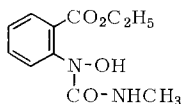
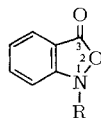
¹⁾ Aus der noch nicht abgeschlossenen Dissertat. W. Ebner, Univ. Saarbrücken.

²⁾ III. Mitteil.: L. Capuano und M. Welter, Chem. Ber. 101, 3671 (1968).

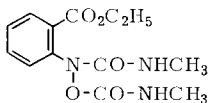
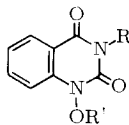
³⁾ L. Capuano und M. Zander, Chem. Ber. 99, 3085 (1966).

⁴⁾ Tetramethylsilan als innerer Standard.

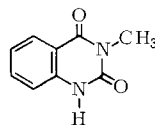
($J_{\text{HN-CH}} = 5 \text{ Hz}$) und ein NH-Proton bei 3.52 ppm. Somit ist auch die Struktur von **2** als *N*-Carbamoylderivat von **1** erwiesen. In guter Übereinstimmung mit der angenommenen Formel enthält das IR-Spektrum von **2** (in KBr) NH-, OH- und CO-Banden bei 3383, 3168, 1713 und 1642/cm.

**1****2****3a:** R = H**b:** R = CO-NHCH₃

In Gegenwart von *Triäthylamin* erfolgt die Carbamoylierung von **1** gleichzeitig am N und am O, und selbst bei Anwendung von unterschüssigem Methylisocyanat wird ausschließlich das Dicarbamoylderivat **4** gebildet. Dieses ist im IR-Spektrum (KBr) durch das Auftreten von zwei NH-Banden bei 3556 und 3289 und drei CO-Banden bei 1764, 1706 und 1695/cm charakterisiert. Mit *Phenyldiazomethan* als Katalysator entsteht aus **1** mit 2 Moläquiv. Methylisocyanat dagegen über **4** hinaus das bisher noch nicht beschriebene 1-Methylcarbamoyloxy-2.4-dioxo-3-methyl-1.2.3.4-tetrahydro-chinazolin (**5c**) nahezu quantitativ. Seine Struktur wird durch das IR-Spektrum (KBr) (eine einzige NH-Bande sowie drei CO-Banden bei 3375, 1770, 1733 und 1681/cm) und die leichte Bildung auch beim trockenen Erhitzen von **4** auf Schmelztemperatur begründet; schonender noch erfolgt die Cyclisierung von **4** zu **5c** mit Hilfe von Phenyldiazomethan bei Raumtemperatur. **5c** wird durch alkalische Hydrolyse quantitativ, in geringerer Ausbeute auch durch Pyrolyse zu dem bisher noch unbekanntem 1-Hydroxy-chinazolinderivat **5b** abgebaut, dessen Struktur durch violette FeCl₃-Reaktion, IR-Spektrum (KBr) (eine breite OH-Bande zwischen 3367–2703 und nur mehr zwei CO-Banden bei 1701 und 1672/cm) und Reduktion mit Zn/HCl zum bekannten Chinazolinderivat **6** gesichert wurde. **5b** bildet mit Diazomethan ein Produkt, das im IR-Spektrum (in KBr) noch beide CO-Banden von **5b** nahezu unverändert, jedoch keine OH-Bande im Bereich von 3300/cm mehr aufweist und daher als *O*-Methylderivat **5d** formuliert wurde, obwohl es nach dem üblichen Verfahren der Methoxylbestimmung⁵⁾ nur 1/4 des berechneten Methoxyl-

**4****5a****b****c****d**

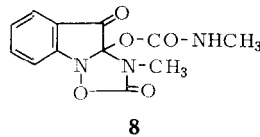
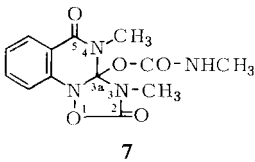
	R	R'
5a	H	H
b	CH ₃	H
c	CH ₃	CONHCH ₃
d	CH ₃	CH ₃

**6**

⁵⁾ F. Vieböck und C. Brecher, Ber. dtsh. chem. Ges. **63**, 3207 (1930).

werts ergab. In dieser Reihe der 1-Hydroxy-chinazolindione, die als cyclische Hydroxamsäuren besonderes Interesse bieten, ist zwar das in 3-Stellung unsubstituierte **5a** bekannt⁶⁾, es wurde indessen bisher nur in mehrstufiger Reaktion durch Oxydation des Chinazolinsystems gewonnen.

Bei der Umsetzung von **1** mit einem großen Überschuß (5–6 Moläquivv.) an Methylisocyanat in Gegenwart von Phenyl Diazomethan schließlich erfolgt Addition von 3 Moll. CH_3NCO . Dem gebildeten Addukt wurde in Analogie zum Oxadiazolindolderivat **8**, das unter ähnlichen Bedingungen aus 1-Hydroxy-isatin mit Methylisocyanat und Phenyl Diazomethan entsteht⁷⁾, die Struktur **7** eines 2*H*-[1.2.4]Oxadiazolo[2.3-*a*]chinazolinderivats zugesprochen, dessen Ringsystem bisher noch nicht beschrieben ist. Durch alkalische Hydrolyse von **7** zu **5b** sowie Reduktion mit Zn/HCl zu **6** wurde der Chinazolinring gesichert. Das Vorliegen eines zweiten Heterorings und einer offenkettigen Carbonylgruppe geht aus dem NMR-Spektrum (CDCl_3) hervor: dieses zeigt ein NCH_3 -Dublett bei τ 7.04 ppm ($J_{\text{HN}-\text{CH}} = 5$ Hz) und zwei NCH_3 -Singuletts bei 6.33 und 6.37 ppm, die alle flächengleich sind und auf eine offenkettige und zwei cyclische Methylaminogruppen schließen lassen.



Im Gegensatz zu **8**, das auch mit Hilfe von Triäthylamin als Katalysator gebildet wird⁷⁾, gelang die Darstellung von **7** bei Anwendung von Triäthylamin anstelle von Phenyl Diazomethan ebensowenig aus den fertigen Chinazolinderivaten **5b**, **c** als aus **1**: Triäthylamin katalysiert offenbar weder den Ringschluß zum Chinazolin noch den Ringschluß des Oxadiazols auf dem Chinazolinkern.

Wir danken Herrn Prof. Dr. B. Eistert und dem Fonds der Chemischen Industrie für Förderung der Arbeit durch Sachmittel, den Herren Dr. H. Dürr, Dr. H. Hahn und J. Müller für die Aufnahme der NMR- und IR-Spektren, Fräulein R. Zander für die Alkoxybestimmungen und den Herren Dipl.-Chem. K. Schäfer und Dipl.-Chem. G. Humme für die Elementaranalysen.

Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte, im Heizblock bestimmt, sind unkorrigiert. Die Elementaranalysen wurden nach W. Walisch⁸⁾ ausgeführt, die NMR-Spektren mit dem Varian A 60, die IR-Spektren mit dem Beckman IR-4 aufgenommen.

o-[*N*¹-Hydroxy-*N*³-methyl-ureido]-benzoesäure-äthylester (**2**): 0.5 g *o*-Hydroxyamino-benzoesäure-äthylester (**1**) wurden mit 1 ccm Äther angefeuchtet und mit 1.0 g (etwa 6 Moläquivv.) Methylisocyanat versetzt. Nahezu momentan kristallisierten 0.6 g **2** (91 %) aus, die nach Abdampfen des Äthers und überschüss. Methylisocyanats i. Vak. aus Essigester umkristallisiert wurden. Schmp. 106°, nach Wiedererstarren zweiter Schmp. 131°.

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$ (238.2) Ber. C 55.47 H 5.92 N 11.76 Gef. C 55.3 H 5.96 N 11.8

⁶⁾ H. Yamanaoka, Chem. pharmac. Bull. [Tokyo] **7**, 152 (1959), C. A. **54**, 22672c (1960).

⁷⁾ L. Capuano und M. Zander, Chem. Ber. **100**, 3520 (1967).

⁸⁾ W. Walisch, Chem. Ber. **94**, 2314 (1961).

1-Methylcarbamoyl-2.1-benzisoxazolon-(3) (3b)

a) Die Suspension von 0.5 g **2** in 7 ccm Toluol wurde mit 1 ccm 10proz. äther. *Phenyldiazomethan*-Lösung⁹⁾ versetzt und schnell zum Sieden erhitzt, wobei **2** in Lösung ging. Nach Abfiltrieren der heißen Lösung von einem geringen flockigen Rückstand kristallisierten auf Zusatz von 1–2 ccm Petroläther 0.33 g **3b** (82%) vom Schmp. 138° (aus Essigester).

$C_9H_8N_2O_3$ (192.2) Ber. C 56.24 H 4.20 N 14.58 Gef. C 56.5 H 4.18 N 14.4

b) Die Suspension von 0.3 g *2.1-Benzisoxazolon-(3) (3a)* in 1 ccm Äther wurde mit 1.0 g *Methylisocyanat* und 1 ccm 10proz. äther. *Phenyldiazomethan*-Lösung versetzt. Die Reaktion setzte alsbald unter Braunfärbung und beträchtlicher Verharzung ein. Nach Verjagen des Äthers und überschüss. Methylisocyanats wurde der harzige, braune Rückstand in ca. 10 ccm Essigester gelöst, zur Entfärbung durch eine 1–2 cm hohe Al_2O_3 -Säule¹⁰⁾ von 8 mm Durchmesser filtriert und mit 20 ccm Essigester nachgewaschen; der Essigester wurde i. Vak. abgedampft, der Rückstand mit Äther angerieben und abgesaugt. Er erwies sich IR-identisch mit dem oben beschriebenen **3b**.

o-[*N*¹-Methylcarbamoyloxy-*N*³-methyl-ureido]-benzoesäure-äthylester (**4**): 0.5 g **1** wurden mit 1 ccm Äther angefeuchtet und nach Zugabe von 3–5 Tropfen *Triäthylamin* mit 1.0 g *Methylisocyanat* versetzt. Die Reaktion setzte momentan unter heftigem Schäumen ein. Das nach Ankratzen langsam auskristallisierende Produkt wurde i. Vak. von Äther und überschüss. Methylisocyanat befreit, in Petroläther aufgenommen und abgesaugt. Es betrug nach Umkristallisation aus Benzol/Petroläther 0.4 g **4** (50%) vom Schmp. 144° (Zers.).

$C_{13}H_{17}N_3O_5$ (295.3) Ber. C 52.88 H 5.80 N 14.23 $1OC_2H_5$ 15.26
Gef. C 52.9 H 5.76 N 14.2 OC_2H_5 14.7

1-Methylcarbamoyloxy-2.4-dioxo-3-methyl-1.2.3.4-tetrahydro-chinazolin (5c)

a) Die Lösung von 1.0 g **1** in 5 ccm Äther wurde mit 0.63 g (2 Moläquivv.) *Methylisocyanat* versetzt; nach Abklingen der ersten, heftigen Reaktion fügte man 1 ccm 10proz. äther. *Phenyldiazomethan*-Lösung zu. In stürmischer Reaktion kristallisierten 1.28 g **5c** (93%) momentan. Der Kristallbrei wurde i. Vak. von Äther und überschüss. Isocyanat befreit, in Petroläther aufgenommen und abgesaugt. Schmp. 245° (aus Toluol/Petroläther oder Acetonitril).

$C_{11}H_{11}N_3O_4$ (249.2) Ber. C 53.02 H 4.45 N 16.86 Gef. C 53.4 H 4.28 N 16.6

b) Eine Probe **4** wurde auf Schmelztemperatur erhitzt. Die wiedererstartete Schmelze erwies sich durch das IR-Spektrum als identisch mit dem oben beschriebenen **5c**.

c) Eine Probe **4** wurde in Äther suspendiert und mit einigen Tropfen äther. *Phenyldiazomethan*-Lösung 1–2 Stdn. gerührt. Das Produkt zeigte nach Anreiben mit Petroläther, Absaugen und Umkristallisieren aus Acetonitril ein mit **5c** übereinstimmendes IR-Spektrum.

1-Hydroxy-2.4-dioxo-3-methyl-1.2.3.4-tetrahydro-chinazolin (5b)

a) 0.3 g **5c** wurden mit 8 ccm 1proz. *Natronlauge* 3–4 Min. gekocht. Unter Methylamin-Entwicklung ging **5c** mit gelber Farbe in Lösung. Die abgekühlte, filtrierte Lösung wurde mit verd. Salzsäure neutralisiert, wobei 0.23 g (quantitat.) **5b** als voluminöser Niederschlag ausfielen. Nach Absaugen, Auswaschen mit Wasser und Umkristallisieren aus Äthanol oder Acetonitril Schmp. 245°.

$C_9H_8N_2O_3$ (192.2) Ber. C 56.24 H 4.20 N 14.58 Gef. C 56.0 H 4.07 N 14.5

⁹⁾ Dargestellt nach *W. Eifler*, Methoden der organ. Chemie (Houben-Weyl), 4. Aufl., Bd. X/4, S. 543, Verlag Georg Thieme, Stuttgart 1968.

¹⁰⁾ „Merck“ Nr. 1077 aktiv neutral.

Die Substanz färbt sich im Licht rosa. Ihre alkoholische Lösung gibt eine violette Farb-reaktion mit FeCl_3 .

b) Aus der Schmelze von **5c** sublimierte **5b** bei $270\text{--}285^\circ/760$ Torr.

Methylderivat 5d: 0.8 g **5b** wurden mit äther. *Diazomethan*-Lösung aus 5 g *Nitrosomethylharnstoff*¹¹⁾ versetzt. Nach wenigen Min. setzte lebhaft Mikroblassen-Entwicklung ein, die 1–2 Stdn. anhielt, und es schieden sich 0.47 g **5d** in farblosen Nadeln vom Schmp. 142° (aus Äthanol) ab. Aus der äther. Mutterlauge hinterblieb nach Abdampfen des Äthers i. Vak. ein gelber Rückstand, der nach Umkristallisation aus Äther/Petroläther bei -10° 0.2 g **5d** vom Schmp. und Misch-Schmp. $138\text{--}140^\circ$ mit dem oben isolierten Produkt lieferte.

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$ (206.2) Ber. C 58.25 H 4.89 N 13.59 Gef. C 58.1 H 4.90 N 13.6

Reduktion von 5b zu 2,4-Dioxo-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolin (6): Die Aufschlammung von 0.25 g **5b** in 20 ccm Äthanol wurde mit einer Spatelspitze *Zinkstaub* versetzt und innerhalb 1.5 Stdn. in der Siedehitze 10 ccm konz. *Salzsäure* und portionsweise mehr Zink eingetragen (insgesamt 3–5 g). Dann wurde von unverbrauchtem Zink abfiltriert, die Lösung i. Vak. auf $\frac{1}{4}$ ihres ursprünglichen Vol. eingedampft und mit Chloroform extrahiert. Aus den Auszügen kristallisierten nach Trocknen über MgSO_4 und Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. 0.12 g **6**, das an Hand der IR-Spektren mit einem authent. Präparat³⁾ identifiziert wurde.

3a-Methylcarbamoyloxy-2,5-dioxo-3,4-dimethyl-3,3a,4,5-tetrahydro-2H-[1,2,4]oxadiazolo-[2,3-a]chinazolin (7): Zu der Suspension von 0.5 g aus Chloroform/Petroläther frisch umkristallisiertem **1** in 1 ccm Äther wurden 1.0 g *Methylisocyanat* und unmittelbar darauf 1 ccm 10proz. äther. *Phenyldiazomethan*-Lösung gegeben. Innerhalb weniger Min. kristallisierten 0.65–0.70 g **7** (76–82%), die nach Abdampfen des Äthers und überschüss. Isocyanats i. Vak. in Petroläther aufgeschlämmt, abgesaugt und aus Äthanol¹²⁾ umkristallisiert wurden. Schmp. 182° .

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_5$ (306.3) Ber. C 50.98 H 4.61 N 18.29 Gef. C 51.0 H 4.54 N 18.2

Hydrolyse: 0.3 g **7** wurden durch kurzes Kochen mit 6 ccm 1proz. *Natronlauge* in Lösung gebracht. Auf Zugabe von verd. *Salzsäure* bis zur neutralen Reaktion fielen 0.05 g **5b** aus, IR-identisch mit dem oben beschriebenen Präparat.

Reduktion: 0.2 g **7**, in 20 ccm Äthanol suspendiert, wurden mit 3–4 g *Zinkstaub* und 10 ccm konz. *Salzsäure* analog wie bei der Reduktion von **5b** behandelt. Ausb. 0.05 g **6**, das an Hand des IR-Spektrums identifiziert wurde.

Versuch der Darstellung von 7 aus 5c mit Hilfe von Triäthylamin: Die Aufschlammung von 0.5 g **5c** in 1 ccm Äther wurde mit 1 ccm *Methylisocyanat* und 3–5 Tropfen *Triäthylamin* versetzt und einen Tag mechanisch gerührt. Nach Verdampfen des *Methylisocyanats* und *Triäthylamins* i. Vak. wurde nur der unveränderte Ausgangsstoff zurückgewonnen.

¹¹⁾ F. Arndt, Org. Syntheses Coll. Vol. II, 1943, 165.

¹²⁾ Beim Versuch der Umkristallisation aus Methanol dagegen wurde **7** zu **5c** abgebaut.