

Chem. Ber. 117, 3183 – 3193 (1984)

Synthese von 4-Aminopyrimidinen aus 1,2,4-Oxadiazolen, I

Eine neue, allgemeine Methode zur Herstellung von 4-Aminochinazolinen und deren Heteroanaloge*Dezső Korbonits*^{*a}, *Pál Kiss*^a, *Kálmán Simon*^a und *Pál Kolonits*^bChinoin Pharmazeutische und Chemische Werke^a,
Pf. 110, H-1325 Budapest, Ungarn, undInstitut für Organische Chemie der Technischen Universität^b,
Pf. 91, H-1521 Budapest, Ungarn

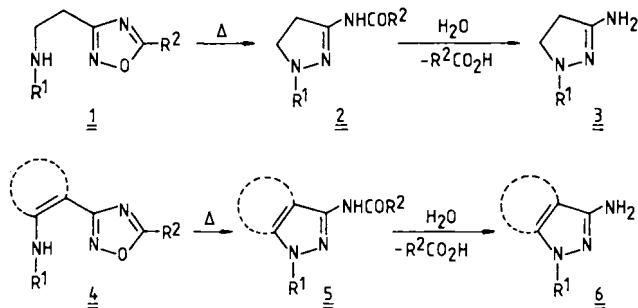
Eingegangen am 24. November 1983

Katalytische Hydrierung von 3-(2-Aminoaryl)-1,2,4-oxadiazolen (**9**, **12**, **15**, **18**, **21**) zu 2-Amino-*N*-acylarencarboxamidinen (**10**, **13**, **16**, **19**, **22**) und nachfolgende Dehydratisierung ergab kondensierte 4-Aminopyrimidine (**11**, **14**, **17**, **20**, **23**), während die entsprechenden sekundären Amine (**24**) zu 1,2-disubstituierten 4-Iminochinazolinen (**26**) führten. Reduktion und Dehydratisierung der 3-[2-(Acylamino)phenyl]-1,2,4-oxadiazole **28** lieferte auf einem von dem vorangehenden teilweise verschiedenen Reaktionsweg die 4-(Acylamino)chinazoline **31**.

Synthesis of 4-Aminopyrimidines from 1,2,4-Oxadiazoles, I**A Novel General Method for the Preparation of 4-Aminoquinazolines and their Hetero Analogues**

Catalytic hydrogenation of 3-(2-aminoaryl)-1,2,4-oxadiazoles (**9**, **12**, **15**, **18**, **21**) to 2-amino-*N*-acylarencarboxamidines (**10**, **13**, **16**, **19**, **22**) followed by dehydration gave condensed 4-amino-pyrimidines (**11**, **14**, **17**, **20**, **23**), while the corresponding secondary amines (**24**) afforded 1,2-disubstituted 4-iminoquinazolines (**26**). Reduction and dehydration of 3-[2-(acylamino)phenyl]-1,2,4-oxadiazoles (**28**) provided, via a somewhat different pathway, 4-(acylamino)quinazolines (**31**).

Unlängst berichteten wir über die Möglichkeit, durch Ringisomerisierung von 3-(2-Aminoethyl)- und 3-(2-Aminoaryl)-1,2,4-oxadiazolen (**1** und **4**) 3-Aminopyrazoline (**2**, **3**) und verschiedene mit 3-Aminopyrazol kondensierte Heterocyklen (**5**, **6**) herzustellen¹⁾.

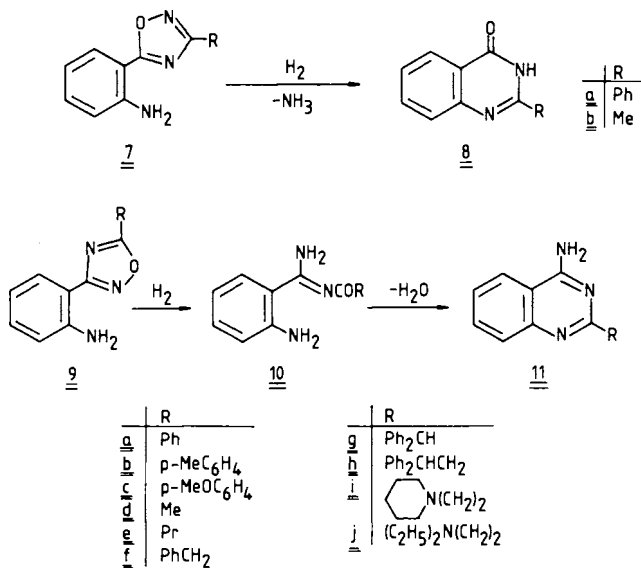


Als eine Weiterentwicklung unserer Arbeiten mit kondensierten Pyrimidinen²⁾ berichten wir im folgenden über eine einfache und allgemeine Umwandlung der 1,2,4-Oxadiazole vom Typ **4** in 2-substituierte 4-Amino- und 1,2-disubstituierte 4-Iminopyrimidine³⁾. Letztere bilden eine bisher unbekannte Gruppe von Verbindungen.

Die 3-(2-Aminoaryl)-1,2,4-oxadiazole (**4**) sind aus 2-Aminoarylnitrilen über Amidoxime leicht zugänglich^{1b)}.

Die Herstellung kondensierter, 2-substituierter 4-Aminopyrimidine aus 2-Aminoarylcarsäuren durch Aminolyse als letztem Schritt ist wohlbekannt⁴⁾. Eine einstufige Synthese aus 2-Aminoarylnitrilen ist ebenfalls möglich, jedoch ist ihre Anwendbarkeit bechränkt⁵⁾.

Es ist auch bekannt, daß die katalytische Hydrierung von 1,2,4-Oxadiazolen Acylamidine ergibt⁶⁾, die man dann in andere Heterocyklen überführen kann⁷⁾. So wurden durch Hydrogenolyse von 3-substituierten 5-(2-Aminophenyl)-1,2,4-oxadiazolen (**7**) 4-Chinazolinone (**8**) erhalten⁸⁾.



Wir haben jetzt gefunden, daß die Hydrogenolyse von 3-(2-Aminophenyl)-5-phenyl-1,2,4-oxadiazol (**9a**), einem Isomeren von **7a**, nach schonender Aufarbeitung das *N*-Benzoylderivat des noch unbekanntes *o*-Aminobenzamidins (**10a**) ergab. In Mineralsäuren wandelt sich **10a** in wenigen Sekunden durch Ringschluß in 4-Amino-2-phenylchinazolin (**11a**) um. Ansäuern nach der Hydrogenolyse ergibt unmittelbar **11a**. Die *p*-Tolyl- und *p*-Methoxyphenyl-Analoga **9b** und **c** verhalten sich ähnlich, doch erfordert der Ringschluß Erwärmen mit Mineralsäure für einige Minuten.

Man kann den Ringschluß der Amidine **10a – c** auch ohne Säurekatalyse, durch Kochen in einem Lösungsmittel, bewerkstelligen. Ähnlich ist es möglich, auch die 5-Alkyl-, 5-(Aralkyl)- und 5-(Aminoalkyl)-1,2,4-oxadiazole **9d – j** in die Chinazoline **11d – j** zu überführen, doch spielt sich die Dehydratisierung bereits während der

Hydrogenolyse bzw. der Aufarbeitung spontan ab, und man kann die Acylamide **10d–j** nicht als Zwischenprodukt isolieren.

Bei den Verbindungen **10a–c** ist das Ausbleiben der spontanen Dehydratisierung aufgrund der NMR-Spektren und der Röntgenstrukturanalyse von **10a** wahrscheinlich auf eine ausgedehnte Delokalisierung des π -Elektronensystems der beiden Phenylringe bzw. auf die Bildung von zwei intramolekularen sechsgliedrigen Chelatringen zurückzuführen (Abb. 1).

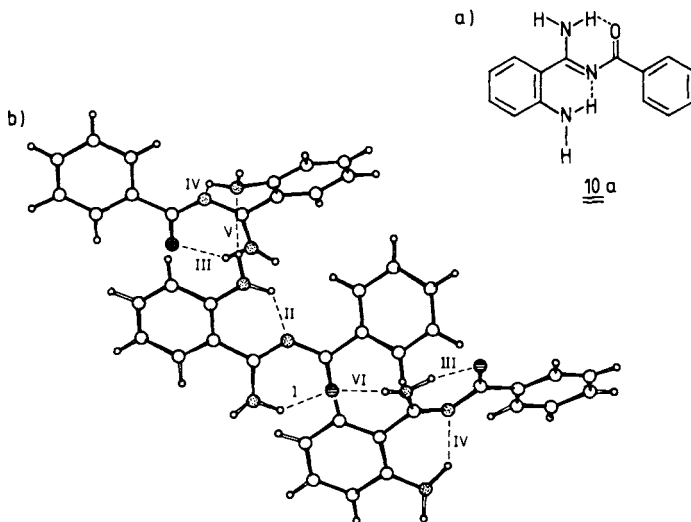


Abb. 1. a) Schematische Darstellung von zwei intramolekularen sechsgliedrigen Chelatringen in **10a**

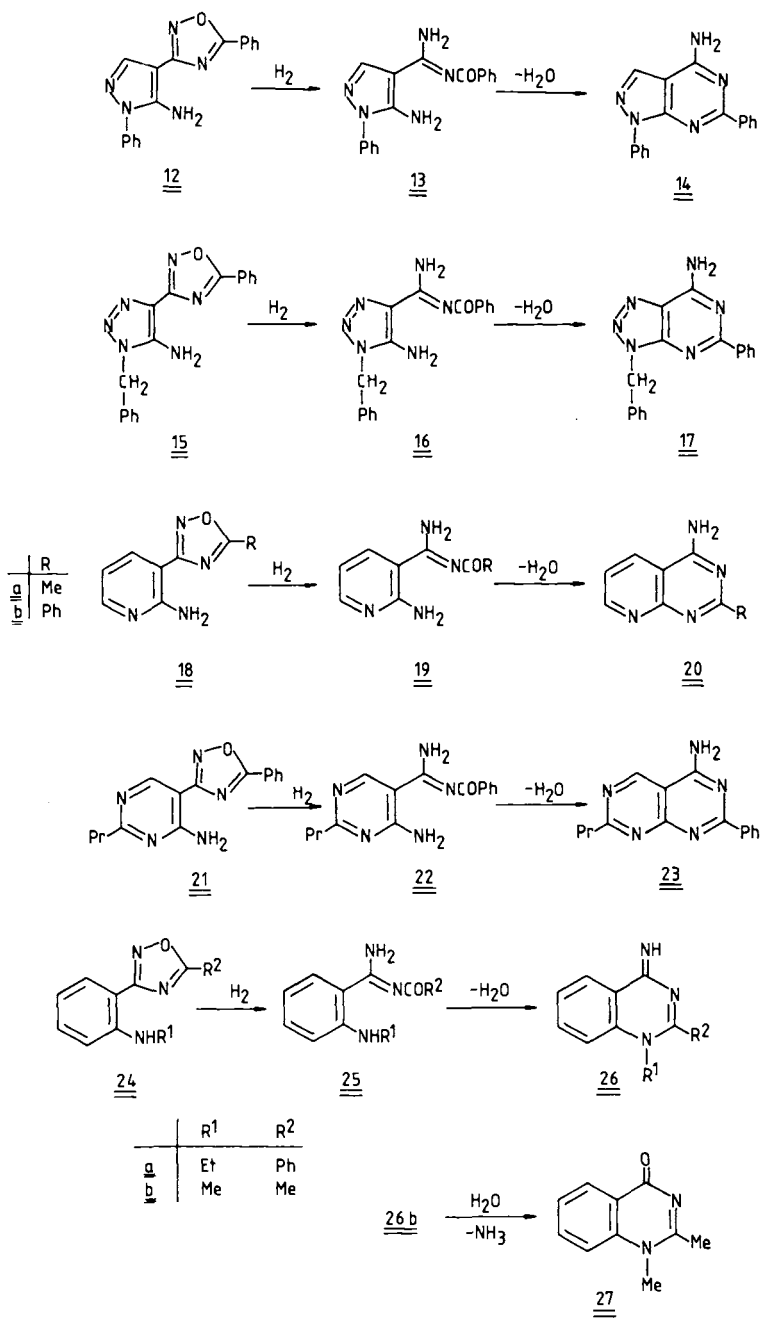
b) Wasserstoffbrücken in der Kristallstruktur von **10a**. Es befinden sich je zwei intramolekulare Brücken (I–IV) in jedem der beiden kristallographisch unabhängigen Moleküle, deren nicht völlig identische Konformation die Bildung von zwei weiteren intermolekularen Wasserstoffbrücken (V–VI) begünstigt

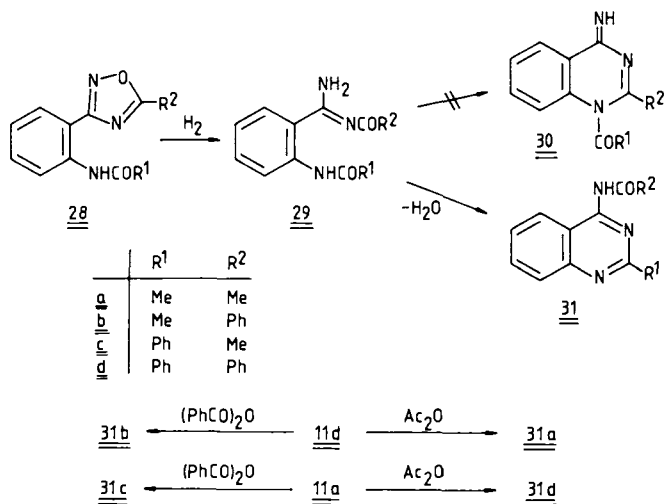
Der wesentliche Unterschied zwischen der früher beschriebenen⁸⁾ und hier geschilderten verwandten reduktiven Ringumwandlung der isomeren (*o*-Aminophenyl)-1,2,4-oxadiazole **7** und **9** liegt darin, daß bei der nachfolgenden Kondensation im ersten Fall Ammoniak eliminiert wird, was zu den 4-Chinazolinonen **8** führt, während im zweiten durch Wasserverlust die 4-Aminochinazoline **11** entstehen.

Die allgemeine Anwendbarkeit des Verfahrens illustrieren wir mit den Umwandlungen der an C-3 mit verschiedenen *o*-Aminoheterocyclen substituierten 1,2,4-Oxadiazole **12**, **15**, **18** und **21**, die als Produkte Pyrazolo[3,4-*d*]- (**14**), Triazolo[4,5-*d*]- (**17**), Pyrido[2,3-*d*]- (**20**) und Pyrimido[4,5-*d*]pyrimidin (**23**) ergaben. Als Zwischenprodukte konnten wir die Acylamide **13**, **16** und **22** isolieren.

Im Vergleich mit früher beschriebenen Methoden^{4,5,9)} erlaubt die vorliegende auch die Herstellung von noch nicht beschriebenen semichinoiden 1,2-disubstituierten 4-Iminochinazolinon (**26a, b**). Während das 2-Phenylderivat **26a** bei der Salzbildung mit Salzsäure und der nachfolgenden Freisetzung der Base mit Natriumhydroxid stabil

ist, hydrolysierte die Methylverbindung **26b** während der Hydrogenolyse und wandelte sich teilweise in das Chinazolinderivat **27**¹⁰ um.





Bei der reduktiven Dehydratation der [*o*-(Acylamino)phenyl]oxadiazole **28** entstanden nicht die 1-Acylderivate **30**, sondern die isomeren, durch Aromatisierung stabilisierten 4-(Acylamino)chinazoline **31**.

Wir haben früher festgestellt, daß die Isomerisierung von (*o*-Aminoaryl)-1,2,4-oxadiazolen zu kondensierten 3-(Acylamino)pyrazolen (**5**) in Anwesenheit von Amino-Substituenten mit verschiedenem Charakter leicht auszuführen ist^{1b)}. Der Befund, daß die Bereitschaft für eine reduktive Ringumwandlung bei den Oxadiazolen mit einer primären Aminogruppe (**9**, **12**, **15**, **18** und **21**), einer Alkylaminogruppe (**24**) oder Acylaminogruppe (**28**) nicht wesentlich verschieden ist, beweist die breite Anwendbarkeit beider Methoden.

Die Autoren sind Frau *E. Héja* für technische Hilfe, Herrn Dr. *I. Rempert* für Mikroanalysen und Frau Dr. *V. Kovács* für die Aufnahme von IR-Spektren dankbar. Dem *Zentralinstitut für Chemie der Ungarischen Akademie der Wissenschaften* danken wir für die Röntgenstrukturanalyse.

Experimenteller Teil

IR-Spektren: Unicam SP 1000 und Spektromom 2000, in KBr. – ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren: Jeol FX-100 (100 bzw. 25 MHz). Nur für die Strukturauflösung wesentliche Signale werden angegeben. – Schmelzpunkte: nicht korrigiert.

3-(2-Aminophenyl)-5-(4-methoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol (**9c**): Eine Lösung von 15.12 g (0.100 mol) 2-Aminobenzamidoxim¹¹⁾ und 34.04 g (0.200 mol) Ethyl-4-methoxybenzoat in 240 ml Ethanol wurde mit einer Lösung von 2.3 g (0.10 mol) Natrium in 60 ml Ethanol versetzt und 8 h unter Rückfluß gekocht. Eindampfen und Aufarbeiten des Rückstandes mit Wasser ergab das Produkt, 23.9 g (91%), Schmp. 124–126°C (aus Ethanol). – IR: 3475, 3370 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.81 (s, 3H, OCH₃), 5.42 (br, 2H, NH₂).

C₁₅H₁₃N₃O₂ (267.3) Ber. C 67.40 H 4.90 N 15.72 Gef. C 67.25 H 4.63 N 15.52

3-(2-Aminophenyl)-5-(diphenylmethyl)-1,2,4-oxadiazol (9g): Hergestellt wie **9c** aus 2-Aminobenzamidoxim¹¹⁾ und Ethyl-diphenylacetat mit 90% Ausb., Schmp. 83 °C (aus Ethanol). – IR: 3430, 3370 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CD₃SOCD₃): δ = 6.18 (s, 1H, CH), 6.36 (br, 2H, NH₂).

C₂₁H₁₇N₃O (327.4) Ber. C 77.04 H 5.24 N 12.83 Gef. C 77.10 H 5.45 N 12.82

9g-Hydrochlorid: Schmp. 165 °C (aus Isopropylalkohol).

C₂₁H₁₈ClN₃O (363.7) Ber. Cl 9.75 N 11.55 Gef. Cl 9.65 N 11.31

3-(2-Aminophenyl)-5-(2-piperidinoethyl)-1,2,4-oxadiazol (9i): Hergestellt wie **9c** aus 2-Aminobenzamidoxim¹¹⁾ und Ethyl-3-piperidinopropionat mit 72% Ausb., Schmp. 63–65 °C (aus Petrolether). – IR: 3450, 3350 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.5 (m, 6H, 3 CH₂), 2.45 (m, 4H, 2 NCH₂), 2.9 (m, A₂B₂-Typ, 2H, CH₂N), 3.1 (m, A₂B₂-Typ, 2H, CH₂C=), 5.38 (br, 2H, NH₂).

C₁₅H₂₀N₄O (272.3) Ber. C 66.15 H 4.70 N 20.57 Gef. C 66.05 H 4.72 N 20.50

9i-Hydrochlorid: Schmp. 204–206 °C (aus Methanol).

C₁₅H₂₁ClN₄O (308.8) Ber. C 58.34 H 6.85 Cl 11.48 N 18.14
Gef. C 58.44 H 7.00 Cl 11.70 N 18.11

3-(2-Aminophenyl)-5-[2-(diethylamino)ethyl]-1,2,4-oxadiazol (9j): Hergestellt wie **9c** aus 2-Aminobenzamidoxim¹¹⁾ und Ethyl-3-(diethylamino)propionat. Nach Eindampfen extrahierte man den Rückstand mit Ethylacetat und bildete das Salz durch Einleiten von Chlorwasserstoff. Ausb. 78%, Schmp. 174–176 °C (aus Isopropylalkohol). – IR: 3400, 3300 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.46 (t, J = 7 Hz; 6H, 2 CH₃), 3.19 (q, J = 7 Hz, 4H, 2 NCH₂), 3.3 (br, 1H, NH), 3.63 (m, A₂B₂-Typ, 4H, 2 CH₂), 5.35 (br, 2H, NH₂).

C₁₄H₂₁ClN₄O (296.8) Ber. C 56.65 H 7.13 Cl 11.94 N 18.88
Gef. C 56.85 H 7.05 Cl 11.93 N 18.86

3-(5-Amino-1-benzyl-1,2,3-triazol-4-yl)-5-phenyl-1,2,4-oxadiazol (15): Hergestellt aus 5-Amino-1-benzyl-1,2,3-triazol-4-carboxamidoxim und Ethylbenzoat mit 69% Ausb., Schmp. 245–247 °C (aus Dioxan). – IR: 3400, 3280 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CD₃SOCD₃): δ = 5.54 (s, 2H, CH₂), 6.50 (br, 2H, NH₂).

C₁₇H₁₄N₆O (318.3) Ber. C 64.13 H 4.43 N 26.40 Gef. C 64.38 H 4.33 N 26.40

5-Amino-1-benzyl-1,2,3-triazol-4-carboxamidoxim: Eine Lösung von 28.0 g (40 mmol) Hydroxylamin-hydrochlorid und 21.2 g (20 mmol) Natriumcarbonat in 50 ml Wasser wurde 20 min gerührt, mit einer Lösung von 19.90 g (100 mmol) 5-Amino-1-benzyl-4-cyan-1,2,3-triazol¹²⁾ in 400 ml Ethanol versetzt und 5 h auf dem Wasserbad unter Rückfluß gekocht. Aus der mit Aktivkohle geklärten Lösung kristallisierten beim Abkühlen 22.5 g (97%) Amidoxim aus, Schmp. 263 °C, unverändert nach Umkristallisieren aus Dimethylformamid. – IR: 3480, 3350, 3180, 1650 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CD₃SOCD₃): δ = 5.41 (s, 2H, CH₂), 5.65 (s, 2H, NH₂), 5.98 (s, 2H, NH₂), 9.26 (s, 1H, =NOH).

C₁₀H₁₂N₆O (232.2) Ber. C 51.71 H 5.21 N 36.19 Gef. C 51.88 H 5.38 N 36.36

2-Amino-N-benzoylbenzamidin (10a): Eine Lösung von 2.37 g (10 mmol) **9a**^{1b)} in 120 ml Methanol wurde mit 0.20 g 8proz. Palladium/Kohle hydriert. Die Wasserstoffaufnahme (10 mmol) war nach 30 min beendet, und es entstand eine grünlichgelbe Lösung. Filtrieren und Eindampfen der Lösung i. Vak. bei maximal 35 °C und Kristallisieren aus Ether/Cyclohexan (1:9) ergab **10a** als große gelbe Prismen (2.10 g, 88%), Schmp. 88–90 °C. **10a** ist instabil und verliert beim Stehenlassen sowohl in Lösung wie im festen Zustand Wasser und wandelt sich in das farblose Chinazolin **11a** um. – IR: 3500, 3350, 3200, 1650 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CD₃SOCD₃): δ = 9.2 (br, 1H, NH), 10.5 (br, 1H, NH). – ¹³C-NMR (CD₃SOCD₃): δ = 114.6 (C-1), 115.3

(C-3), 117.1 (C-5), 128.6 und 128.8 (C-2',3'), 129.4 (C-6), 131.9 (C-4'), 132.8 (C-4), 138.3 (C-1'), 150.3 (C-2), 169.2 (C(N)=N), 178.1 (CO).

$C_{14}H_{13}N_3O$ (239.2) Ber. C 70.27 H 5.48 N 17.56 Gef. C 70.05 H 5.69 N 17.55

Röntgenstrukturanalyse¹³⁾: **10a** kristallisiert aus Cyclohexan in gelben orthorhombischen Kristallen, Raumgruppe *Pbca*. Gitterkonstanten: $a = 735.2(3)$, $b = 2668.1(4)$, $c = 2472.9(4)$ pm, $V = 4.85 \cdot 10^9$ pm³, $Z = 16$, $D_x = 1.31$ g/cm³. Ein Kristall mit den Abmessungen $0.5 \times 0.2 \times 0.1$ mm wurde auf einem Vierkreis-Diffraktometer (Enraf-Nonius CAD 4) mit Graphit-monochromatisierter Mo- K_α -Strahlung ($\lambda_k = 71.071$ pm) vermessen. Bis $\sin \Theta/\lambda = 0.0059$ pm⁻¹ registrierten wir 4263 Reflexe, von denen 2280 mit $I > 1.0\sigma(I)$ als beobachtet eingestuft wurden. Die Struktur wurde nach der Direkten Methode gelöst und mit einem Full-Matrix-Least-Squares-Programm in mehreren Cyclen verfeinert. Alle Rechnungen wurden mit dem SDP Program-Package durchgeführt. Bei der letzten Verfeinerung erhielten wir den *R*-Wert ($R = \sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|$) 0.047.

2-Amino-N-(4-methylbenzoyl)benzamidin (10b): Hergestellt aus **9b**^{1b)} wie bei **10a** beschrieben mit 81% Ausb.; gelbe Prismen, Schmp. 83–86°C (aus Ether/Cyclohexan). – IR: 3500, 3440, 3350, 1630 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CD₃SOCD₃): $\delta = 2.37$ (s, 3H, CH₃), 9.2 (br, 1H, NH), 10.6 (br, 1H, NH). – ¹³C-NMR (CD₃SOCD₃): $\delta = 21.2$ (q, CH₃), 114.6 (s, C-1), 115.3 (d, C-3), 117.0 (d, C-5), 128.9 (d, C-2'), 129.1 (d, C-3'), 129.3 (d, C-6), 132.7 (d, C-4), 135.7 (s, C-1'), 141.9 (s, C-4'), 150.2 (s, C-2), 169.0 (s, C(N)=N), 178.1 (s, CO).

2-Amino-N-(4-methoxybenzoyl)benzamidin (10c): Hergestellt aus **9c**^{1b)} wie bei **10a** beschrieben mit 93% Ausb.; gelbe Kristalle, Schmp. 130–133°C (aus Ethylacetat). – IR: 3480, 3360, 3200, 1630 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CD₃SOCD₃): $\delta = 3.75$ (s, 3H, OCH₃), 7.01 (br, 2H, NH₂), 9.0 (br, 1H, NH), 10.4 (br, 1H, NH). – ¹³C-NMR (CD₃SOCD₃): $\delta = 56.0$ (q, OCH₃), 114.3 (d, C-3'), 115.6 (s, C-1), 116.4 (d, C-3), 117.8 (d, C-5), 129.7 (d, C-6), 131.2 (s, C-1'), 131.5 (d, C-2'), 133.3 (d, C-4), 150.5 (s, C-2), 163.0 (s, C-4'), 169.4 (s, C(N)=N), 178.6 (s, CO).

$C_{15}H_{15}N_3O_2$ (269.3) Ber. C 66.90 H 5.61 N 15.60 Gef. C 66.75 H 5.80 N 15.42

5-Amino-N-benzoyl-1-phenyl-4-pyrazolcarboxamidin (13): Hergestellt aus **12**^{1b)} wie bei **10a** beschrieben, doch in Ethanol; Ausb. 88%, Schmp. 162–163°C (aus Benzol). – IR: 3405, 3280, 3100, 1620, 1540 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 6.42$ (s, 2H, NH₂), 7.2 (br, 1H, NH), 7.81 (s, 1H, 3-H), 10.5 (br, 1H, NH).

$C_{17}H_{15}N_3O$ (305.3) Ber. C 66.87 H 4.95 N 22.94 Gef. C 67.03 H 5.11 N 22.77

5-Amino-N-benzoyl-1-benzyl-1,2,3-triazol-4-carboxamidin (16): Hydrierung von **15** in Ethanol bei 60°C, Filtrieren und Eindampfen ergab **16**, Ausb. fast quantitativ, Schmp. 166–168°C, unverändert nach Kristallisieren aus Ethanol. – IR: 3400, 3300, 3180, 1620, 1540 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃ + CD₃OD): $\delta = 5.44$ (s, 3H, NH₂, NH), 5.55 (s, 2H, CH₂), 10.3 (br, 1H, NH).

$C_{17}H_{16}N_6O$ (320.4) Ber. C 63.73 H 5.03 N 26.24 Gef. C 63.95 H 5.19 N 26.16

4-Amino-N-benzoyl-2-propyl-5-pyrimidincarboxamidin (22): Hergestellt wie **16** aus **21**^{1b)} mit 94% Ausb.; Schmp. 191–193°C (aus Ethylacetat). – IR: 3300, 3200, 3050, 1620 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.00$ (t, $J = 7$ Hz; 3H, CH₃), 1.8 (m, 2H, CH₂), 2.74 (t, $J = 7$ Hz, 2H, CH₂), 7.26 (s, 2H, NH₂).

$C_{15}H_{17}N_5O$ (283.3) Ber. C 65.38 H 6.05 N 24.72 Gef. C 65.44 H 5.95 N 24.50

N-Benzoyl-2-(benzoylamino)benzamidin (29d): Hergestellt aus **28d**^{1b)} wie bei **10a** beschrieben mit 61% Ausb., Schmp. 196–198°C (aus Methanol). – IR: 3370, 3220, 3140, 1664 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CD₃SOCD₃): $\delta = 9.67$ (br, 1H, NH), 10.78 (br, 1H, NH), 12.37 (s, 1H, NH).

$C_{21}H_{17}N_3O_2$ (343.4) Ber. C 73.45 H 4.99 N 12.24 Gef. C 73.28 H 5.09 N 12.05

4-Amino-2-phenylchinazolin (11a)

a) Eine durch Hydrierung von 4.74 g (20 mmol) **9a**^{1b)} erhaltene ethanolische Lösung von **10a** wurde mit 10proz. Salzsäure bis pH 1 angesäuert, eingedampft, der Rückstand durch gelindes Erwärmen in 50 ml Wasser aufgelöst, die Lösung mit A-Kohle entfärbt und mit 10proz. Natronlauge neutralisiert, wobei das Produkt ausfiel. Ausb. 4.21 g (95%), Schmp. 145–147°C (aus Benzol) (Lit.⁹⁾ Schmp. 145.5–146.5°C).

b) Eine Suspension von 2.39 g (10 mmol) **10a** in 20 ml Wasser gab nach Ansäuern mit einigen Tropfen 10proz. Salzsäure eine klare, intensive gelbe Lösung, die nach einigen Sekunden farblos wurde. Nach Alkalisieren fielen 2.20 g (99%) **11a** aus, Schmp. 145–146°C.

c) Eine Lösung von 2.39 g (10 mmol) **10a** in 100 ml Xylol kochte man unter einem Wasserabscheidungsapparat, bis kein Wasser mehr überging (25–30 min). Dabei entfärbte sich die anfangs zitronengelbe Lösung. Nach Einengen auf 20 ml und Abkühlen kristallisierte das Produkt aus, 2.0 g (90%), Schmp. 145–146°C.

4-Amino-2-(4-methylphenyl)chinazolin (11b): Hergestellt aus **9b** bzw. **10b** in ähnlichen Ausbeuten wie bei **11a** beschrieben. Bei der Herstellung nach Methode b) ist Erwärmen für einige min auf dem Wasserbad nötig. Schmp. 128–130°C (aus Toluol). – IR: 3490, 3340, 3190, 1680, 1650 cm^{-1} . – ¹H-NMR (CD_3SOCD_3): $\delta = 2.39$ (s, 3H, CH_3), 7.91 (br, 2H, NH_2). – ¹³C-NMR (CD_3SOCD_3): $\delta = 21.2$ (CH_3), 113.5 (C-4a), 123.9 (C-5), 125.1 (C-8), 127.8 (C-6), 128.1 (C-2'), 129.0 (C-3'), 133.1 (C-7), 136.1 (C-1'), 139.7 (C-4'), 150.7 (C-8a), 160.1 (C-2), 162.3 (C-4).

$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3$ (235.3) Ber. C 76.57 H 5.57 N 17.86 Gef. C 76.54 H 5.30 N 17.63

11b-Hydrochlorid: Schmp. 297–299°C (aus Wasser).

$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ClN}_3$ (271.7) Ber. C 66.29 H 5.19 Cl 13.05 N 15.46
Gef. C 66.20 H 5.16 Cl 13.04 N 15.20

4-Amino-2-(4-methoxyphenyl)chinazolin (11c): Hergestellt aus **9c** bzw. **10c** in ähnlichen Ausbeuten wie bei **11a** beschrieben. Schmp. 176–178°C (aus Toluol). – IR: 3480, 3350, 3200, 1645 cm^{-1} . – ¹H-NMR (CDCl_3): $\delta = 3.87$ (s, 3H, CH_3), 5.78 (br, 2H, NH_2).

$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$ (251.3) Ber. C 71.69 H 5.21 N 16.72 Gef. C 71.65 H 5.35 N 16.69

11c-Hydrochlorid: Schmp. 256–259°C (aus Wasser).

$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}$ (287.8) Ber. Cl 12.32 N 14.60 Gef. Cl 12.41 N 14.48

4-Amino-2-methylchinazolin (11d): Hydrierung von **9d**^{1b)} ergab nach Eindampfen des Lösungsmittels unmittelbar **11d** in quantitativer Ausbeute, Schmp. 225–227°C (aus Ethylacetat). Mit einer nach der Literatur hergestellten Probe in jeder Hinsicht identisch (Lit.⁵⁾ Schmp. 228–229°C).

4-Amino-2-propylchinazolin (11e): Entsteht aus **9e**^{1b)} wie bei **11d** beschrieben mit 80% Ausb., Schmp. 214–216°C (aus Ethylacetat). – IR: 3400, 3250, 3140, 1680 cm^{-1} . – ¹H-NMR (CD_3SOCD_3): $\delta = 0.97$ (t, $J = 7$ Hz; 3H, CH_3), 1.83 (m, $J = 7$ Hz; 2H, CH_2), 2.68 (t, $J = 7$ Hz; 2H, CH_2), 7.78 (br, 2H, NH_2).

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3$ (187.2) Ber. C 70.56 H 7.00 N 22.43 Gef. C 70.45 H 6.95 N 22.68

4-Amino-2-benzylchinazolin (11f): Entsteht aus **9f**^{1b)} wie bei **11d** beschrieben mit 91% Ausb., Schmp. 233–235°C (aus Ethanol) (Lit.¹⁴⁾ 221°C). – IR: 3360, 3150, 1670 cm^{-1} . – ¹H-NMR (CD_3SOCD_3): $\delta = 4.01$ (s, 2H, CH_2), 7.78 (br, 2H, NH_2).

$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3$ (235.3) Ber. C 76.57 H 5.57 N 17.86 Gef. C 76.70 H 5.50 N 17.88

4-Amino-2-(diphenylmethyl)chinazolin (11g): Die Lösung von 3.27 g (10 mmol) **9g** in 120 ml Methanol wurde, wie oben beschrieben, hydriert. Zur filtrierten Lösung wurden 120 ml Ether

gegeben, und mit methanolischer Salzsäure wurde das Hydrochlorid gebildet, 3.11 g (90%), Schmp. 290°C (aus Ether/Methanol). – IR: 3200, 3020, 2720, 1640 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CD_3SOCD_3): $\delta = 6.05$ (s, 1 H, CH), 7.8 (br, 2 H, NH_2), 9.76 bzw. 9.91 (br, 1 H, NH^+).

$\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClN}_3$ (347.8) Ber. C 72.51 H 5.21 Cl 10.20 N 12.08
Gef. C 72.57 H 5.24 Cl 10.33 N 12.07

4-Amino-2-(2,2-diphenylethyl)chinazolin (11h): Hergestellt aus **9h**^{1b}) wie bei **11d** beschrieben mit 83% Ausb., Schmp. 154–155°C (aus Toluol). – IR: 3300, 3100, 1640 cm^{-1} .

$\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3$ (325.4) Ber. C 81.20 H 5.88 N 12.91 Gef. C 80.98 H 6.17 N 13.11

4-Amino-2-(2-piperidinoethyl)chinazolin (11i): Hergestellt aus **9i** wie bei **11d** beschrieben, doch kristallisierte das Produkt bereits während der Hydrierung aus. Das Gemisch wurde daher bis zum Sieden erhitzt und heiß filtriert. Kristallisieren des Rohproduktes aus Xylol ergab **11i** mit 93% Ausb., Schmp. 190–192°C. – IR: 3300, 3130, 1680 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CD_3SOCD_3): $\delta = 1.46$ (m, 6 H, 3 Piperidin- CH_2), 2.42 (m, 4 H, 2 NCH_2), 2.75 (m, 4 H, 2 CH_2), 7.3–7.8 (m, Aromaten-H + NH_2).

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_4$ (256.3) Ber. C 70.28 H 7.86 N 21.86 Gef. C 70.32 H 7.84 N 21.71

11i-Hydrochlorid: Schmp. 205–206°C (aus Ethanol). – IR: 3320, 3160, 1675 cm^{-1} .

$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{ClN}_4$ (292.8) Ber. C 61.52 H 7.23 Cl 12.11 N 18.13
Gef. C 61.63 H 7.26 Cl 12.17 N 18.96

4-Amino-1,6-diphenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (14): Hergestellt aus **13** wie bei **11a** beschrieben (Methode c) mit 86% Ausb., Schmp. 222–223°C (aus Benzol). Identisch mit einer nach der Literatur hergestellten Probe (Lit.⁵) Schmp. 224–225°C).

4-Amino-1-benzyl-6-phenyl-1H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidin (17): Hergestellt aus **16** wie bei **11a** beschrieben (Methode c, 12 h) mit 73% Ausb., Schmp. 238–240°C (aus Xylol). – IR: 3450, 3300, 3150, 1680, 1640 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CD_3SOCD_3): $\delta = 4.66$ (s, 2 H, CH_2), 8.9 (br, 2 H, NH_2).

$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_6$ (302.3) Ber. C 67.53 H 4.67 N 27.80 Gef. C 67.41 H 4.57 N 27.66

4-Amino-2-methylpyrido[2,3-d]pyrimidin (20a): Hergestellt aus **18a**^{1b}) wie bei **11a** beschrieben (Hydrierung und danach Behandlung nach Methode c, 8 h) mit 76% Ausb., Schmp. 271–273°C (aus Dioxan). – IR: 3410, 3300, 3150, 1660 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CD_3SOCD_3): $\delta = 2.48$ (s, 3 H, CH_3), 8.05 (br, 2 H, NH_2).

$\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_4$ (160.2) Ber. C 59.98 H 5.03 N 34.98 Gef. C 59.82 H 5.33 N 34.64

4-Amino-2-phenylpyrido[2,3-d]pyrimidin (20b): Hergestellt aus **18b**^{1b}) wie bei **20a** beschrieben mit 63% Ausb., Schmp. 249–251°C (aus Dioxan). Identisch mit einer nach der Literatur hergestellten Probe (Lit.^{4b}) Schmp. 254°C).

4-Amino-2-phenyl-7-propylpyrimido[4,5-d]pyrimidin (23): Hergestellt aus **22** wie bei **14** beschrieben mit 79% Ausb., Schmp. 239–241°C (aus Benzol). – IR: 3320, 3260, 3120 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CD_3SOCD_3): $\delta = 0.93$ (t, $J = 7$ Hz; 3 H, CH_3), 1.72 (m, 2 H, CH_2), 2.93 (t, $J = 7$ Hz; 2 H, CH_2), 9.65 (s, 1 H, 5-H).

$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_5$ (265.3) Ber. C 67.90 H 5.70 N 26.40 Gef. C 68.11 H 5.78 N 26.41

1-Ethyl-1,4-dihydro-4-imino-2-phenylchinazolin (26a)

a) 2.65 g (10 mmol) **24a**^{1b}) in 200 ml Ethanol wurden mit 0.20 g 8proz. Palladium/Kohle bei 45°C hydriert, die Lösung filtriert, eingedampft und der Rückstand in 120 ml Ethylacetat gelöst.

Ansäuern mit ethanolischer Chlorwasserstoff-Lösung ergab das Hydrochlorid von **26a**, 2.65 g (93%), Schmp. 266–267 °C (aus Ethanol). – IR: 3250, 3080, 1680 cm^{-1} .

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClN}_3$ (285.8) Ber. C 67.24 H 5.64 Cl 12.41 N 14.70

Gef. C 67.00 H 5.67 Cl 12.47 N 14.67

Die *Base* wurde durch Alkalisieren einer wäßrigen Lösung des Hydrochlorids mit 2 N NaOH in fast quantitativer Ausb. erhalten, Schmp. 196–198 °C (aus Ethylacetat). – IR: 3280, 1620 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.21 (t, J = 7 Hz; 3H, CH_3), 3.91 (q, J = 7 Hz; 2H, CH_2N), 6.8 (br, 1H, NH), 7.1–7.7 (m, 8H, Aromaten-H), 8.40 (q, J = 7.5 und 2 Hz, 1H, 5-H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 13.9 (q; CH_3), 42.7 (t; CH_2), 114.6 (d; C-8), 120.3 (s; C-4a), 125.4 (d; C-6), 127.3 (d; C-5), 128.9 (d; C-3'), 129.8 (d; C-4'), 132.2 (d; C-7), 135.7 (s; C-8a), 138.3 (s; C-1'), 157.3 (s; C-2), 160.4 (s; C-4).

$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3$ (249.3) Ber. C 77.08 H 6.06 N 16.85 Gef. C 76.81 H 6.27 N 16.86

b) Hydrierung von **24a** wie unter a) beschrieben, Eindampfen und 2 h Kochen der Lösung des Rückstandes in 60 ml Xylol ergab mit 66% Ausb. **26a**, identisch mit der Verbindung hergestellt nach Methode a).

1,4-Dihydro-4-imino-1,2-dimethylchinazolin (26b) und 1,2-Dimethyl-4(1H)-chinazolinon (27): Hydrierung von **24b**¹⁵⁾ wie bei **26a** beschrieben und Chromatographie des Rohproduktes an Kieselselg (Laufmittel Cyclohexan/Ethylacetat 5: 1) ergab **26b** und **27** mit 45 bzw. 12% Ausbeute. Erhitzen von **26b** in 1proz. Salzsäure für 1 h auf dem Wasserbad ergab **27**, identisch mit einer nach der Literatur¹⁰⁾ hergestellten Probe, Schmp. 204 °C (nach Trocken i. Vak.).

26b: Schmp. 94–98 °C (aus Ether/Methanol). – IR: 3300, 1615 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CD_3SOCD_3): δ = 2.59 (s, 3H, 2 CH_3), 3.74 (s, 3H, NCH_3), 5.1 (br, 1H, NH). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3SOCD_3): δ = 23.90 (q; 2- CH_3), 35.58 (q; NCH_3), 114.99 (s; C-4a), 116.40 (d; C-8), 126.37 (d; C-5,6), 134.85 (d; C-7), 140.18 (s; C-8a), 160.39 (s; C-4), 161.18 (s; C-2).

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3$ (173.2) Ber. C 69.34 H 6.40 N 24.26 Gef. C 69.15 H 6.25 N 24.20

27: $^1\text{H-NMR}$ (CD_3SOCD_3): δ = 2.56 (m, 2- CH_3), 3.72 (s, 3H, NCH_3). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3SOCD_3): δ = 24.14 (q; 2- CH_3), 35.05 (q; NCH_3), 115.99 (d; C-8), 119.61 (s; C-4a), 125.41 (d; C-6), 127.25 (d; C-5), 133.83 (d; C-7), 141.52 (s; C-8a), 162.23 (s; C-2), 168.00 (s; C-4).

4-(Acetylamino)-2-methylchinazolin (31a)

a) 2.17 g (10 mmol) **28a**^{1b)} in 75 ml Ethanol wurden mit 0.2 g 8proz. Palladium/Kohle hydriert. Filtrieren, Eindampfen und 90 min Kochen der Lösung des Rückstandes in Toluol ergab 1.83 g (91%) **31a**, Schmp. 170–172 °C (aus Ethylacetat). – IR: 3300, 1700 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2.57 (s, 3H, CH_3), 2.73 (s, 3H, CH_3), 9.30 (br, 1H, NH).

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$ (201.2) Ber. C 65.65 H 5.51 N 20.88 Gef. C 65.86 H 5.47 N 20.79

b) Eine Lösung von 1.59 g (10 mmol) **11d** in 50 ml Ether wurde mit 2.04 g (20 mmol) Acetanhydrid über Nacht stehengelassen. Es kristallisierten 1.92 g (95%) eines mit dem vorstehenden identischen Produktes vom Schmp. 170–172 °C aus.

4-(Benzoylamino)-2-methylchinazolin (31b): Hergestellt aus **28b**^{1b)} wie bei **31a** beschrieben mit 93% Ausb. oder aus **11d** mit Benzoessäureanhydrid nach Methode b). Schmp. 152–154 °C (aus Methanol). – IR: 3360, 1620 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2.52 (s, 3H, CH_3), 14.8 (br, 1H, NH). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 22.3 (q; CH_3), 119.3 (s; C-4a), 125.8 (d; C-8), 126.7 (d; C-5,6), 127.8 (d; C-2'), 129.5 (d; C-3'), 132.0 (d; C-4'), 134.8 (d; C-7), 137.1 (s, C-1'), 148.4 (s; C-4), 150.2 (s; C-8a), 158.0 (s; C-2), 179.7 (s; CO).

$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$ (263.3) Ber. C 72.99 H 4.98 N 15.96 **31b**: Gef. C 73.21 H 5.02 N 15.65

31c: Gef. C 73.01 H 5.14 N 15.75

4-(Acetylamino)-2-phenylchinazolin (**31c**): Hydrogenolyse und nachfolgende Dehydratisierung von **28c**^{1b} bzw. Acetylierung von **11a**, wie oben beschrieben, ergab mit ähnlicher Ausb. **31c**, Schmp. 202 °C (aus Ethanol). – IR: 3280, 1700 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CD₃SOCD₃): δ = 2.54 (s, 3H, CH₃), 10.93 (s, 1H, NH).

4-(Benzoylamino)-2-phenylchinazolin (**31d**)

a) Eine Lösung von 6.82 g (20 mmol) **28d**^{1b} in 300 ml Ethanol wurde bei 50 °C hydriert. Nach Filtrieren und Eindampfen kochte man die Lösung des Rückstands in 300 ml Toluol 2 h. Nach Einengen auf 100 ml kristallisierte das Produkt aus, 5.92 g (91%), Schmp. 167–169 °C. – IR: 3350, 1620 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CD₃SOCD₃): δ = 16.0 (br, 1H, NH).

C₂₁H₁₅N₃O (325.4) Ber. C 77.52 H 4.65 N 12.91 Gef. C 77.42 H 4.73 N 12.97

b) Zu einer Lösung von 1.10 g (5.0 mmol) **11a** und 0.51 g (5.0 mmol) Triethylamin in 25 ml Aceton tropfte man in 5 min 0.75 g (5.0 mmol) Benzoylchlorid. Nach 24 h dampfte man das Lösungsmittel ab und erhielt 1.12 g (69%) eines Produktes vom Schmp. 168–169 °C, identisch mit dem nach Methode a).

- 1) 1a) *D. Korbonits, E. M. Bakó und K. Horváth*, J. Chem. Research **1979**, (S) 64, (M) 2801. – 1b) *D. Korbonits, I. Kanzel-Szvoboda und K. Horváth*, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1982**, 759.
- 2) 2a) *K. Harsányi, P. Kiss und D. Korbonits*, J. Heterocycl. Chem. **10**, 435 (1973). – 2b) *P. Kiss und S. Holly*, Chem. Ber. **114**, 61 (1981).
- 3) *D. Korbonits, P. Kiss, K. Simon und P. Kolonits*, 8th Internat. Congress on Heterocyclic Chemistry, Graz, Austria, teilweise vorgetragen, Abstracts, S. 237 (1981).
- 4) 4a) *C. C. Cheng und R. K. Robins*, J. Org. Chem. **23**, 191 (1958). – 4b) *J. P. G. Osselaere und Ch. L. Lapiere*, D. O. S. 2248497 (19. April 1973) [Chem. Abstr. **79**, P 18754q (1973)]. – 4c) *W. L. F. Armarego*, Adv. Heterocycl. Chem. **1**, 253 (1963); **24**, 1 (1979).
- 5) *E. C. Taylor und A. L. Borrer*, J. Org. Chem. **26**, 4967 (1961).
- 6) *G. Palazzo, G. Strani und M. Tavella*, Gazz. Chim. Ital. **91**, 1085 (1961).
- 7) *M. Ruccia, N. Vivona und G. Cusmano*, J. Heterocycl. Chem. **11**, 829 (1974).
- 8) 8a) *K. Nagahara, K. Tagaki und T. Ueda*, Chem. Pharm. Bull. **24**, 1197 (1976). – 8b) *Yang-i Lin und S. A. Lang jr.*, J. Heterocycl. Chem. **17**, 1273 (1980).
- 9) *H. Meerwein, P. Laasch, R. Mersch und J. Nentwig*, Chem. Ber. **89**, 224 (1956).
- 10) *I. M. Heilbron, F. N. Kitchen, E. B. Parkes und D. G. Sutton*, J. Chem. Soc. **1925**, 2167.
- 11) *H. Goncalves, F. Mathis und C. Foulcher*, Bull. Soc. Chim. Fr. **1970**, 2599.
- 12) *J. R. E. Hoover und A. R. Day*, J. Am. Chem. Soc. **78**, 5832 (1956).
- 13) Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Energie Physik Mathematik, D-7514 Eggenstein-Leopoldshafen, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD 50672, des Autors und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.
- 14) *D. R. Sutherland und G. Tennant*, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1974**, 534.
- 15) *N. Vivona, G. Cusmano, G. Macaluso, V. Frenna und M. Ruccia*, J. Heterocycl. Chem. **16**, 783 (1979).

[376/83]