

## 1. Synthese von [1,2,4]Triazolo[1,5-*a*]chinazolin. Ableitung der Konformation von Substituenten mit Hilfe der <sup>13</sup>C-NMR.-Spektroskopie<sup>1)</sup>

von Roland Heckendorn und Tammo Winkler

Ciba-Geigy AG, CH-4002 Basel

(15. X. 79)

---

Synthesis of [1,2,4]Triazolo[1,5-*a*]quinazolines.  
Assignment of the Conformation of Substituents with the Aid of <sup>13</sup>C-NMR. Spectroscopy

### Summary

The synthesis of [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]quinazolines by condensation of 2-hydrazinobenzoic acid with *N*-cyano-imidates is reported. The preferred conformation of substituents at C(5), e.g. N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, N(CH<sub>3</sub>)NH<sub>2</sub>, N(CH<sub>3</sub>)OH, relative to the aromatic system is deduced with the aid of <sup>13</sup>C-NMR. chemical shifts and proton nuclear *Overhauser* effect experiments.

---

In vorangegangenen Arbeiten haben wir die Abhängigkeit der chemischen Verschiebungen im <sup>13</sup>C-NMR.-Spektrum von der Orientierung von Substituenten in Indolinen und Tetrahydrochinolinen [1] sowie in Spiro[cyclopropan-1',9-fluorenen] [2] untersucht. Diese Abhängigkeit eignet sich, um die bevorzugte Konformation von Substituenten aufzuklären. Im folgenden wird über eine Anwendung berichtet, die bei der Arbeit an einer neuen Triazolo-chinazolin-Synthese gefunden wurde.

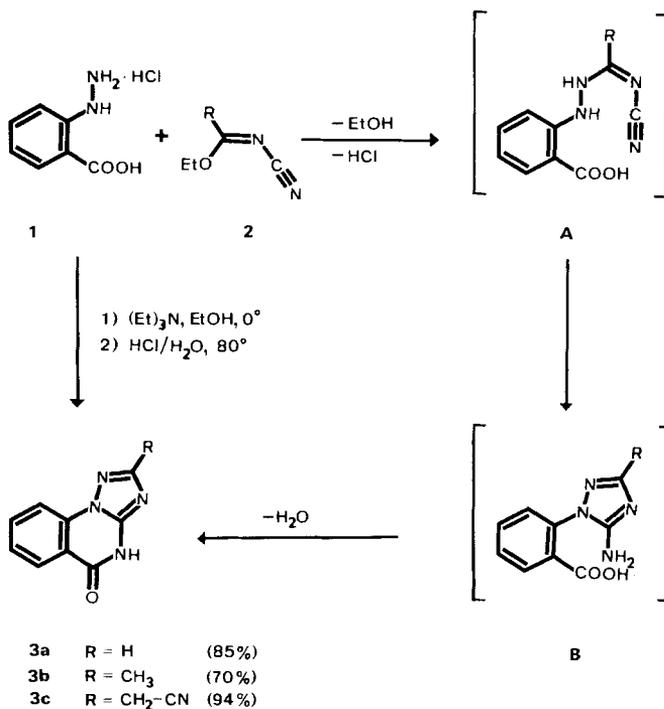
**Synthese der Verbindungen.** – In der Literatur findet sich bis jetzt ein einziger Hinweis auf das [1,2,4]Triazolo[1,5-*a*]chinazolin-Ringsystem. Im Jahre 1949 setzten *Cook et al.* [3] 3-Amino-1,2,4-triazol mit 2-Oxocyclohexan-1-carbonsäure-äthylester und 2-Hydroxymethyliden-cyclohexanon zu tricyclischen Verbindungen um. Allerdings liessen die Autoren offen, ob dabei [1,2,4]Triazolo[1,5-*a*]chinazolin- oder [1,2,4]Triazolo[4,3-*a*]chinazolin-Derivate vorlagen. Aromatisierungsversuche mit diesen Verbindungen gelangen nicht.

Wir haben nun gefunden, dass das [1,2,4]Triazolo[1,5-*a*]chinazolin-Ringsystem sich auf eindeutige Weise in einer Eintopfreaktion aus 2-Hydrazinobenzoessäurehydrochlorid (**1**) in guter Ausbeute herstellen lässt. In Analogie zu Arbeiten von *Wright* [4], wonach entsprechende Pyrazolo[1,5-*a*]chinazolin-Systeme durch Umsatz von **1** mit 3-Aminocrotononitril oder 2-Cyano-3-äthoxy-acrylsäure-äthylestern

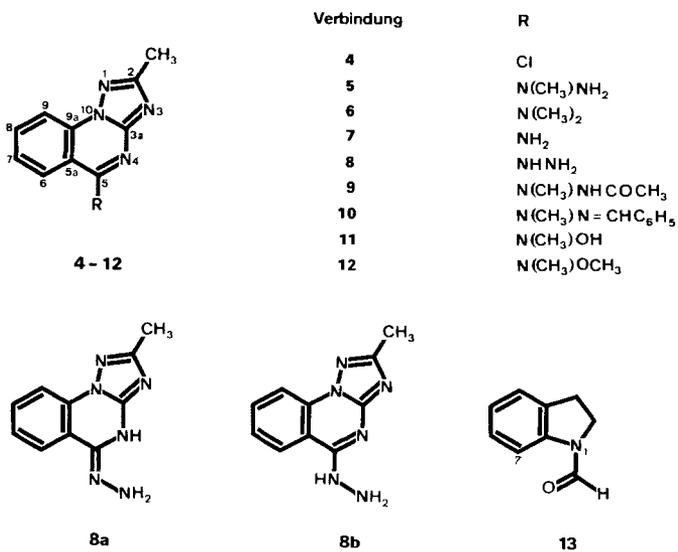
---

<sup>1)</sup> Mitt. III der Reihe «Einfluss der Orientierung von Substituenten auf die chemische Verschiebung von <sup>13</sup>C». Mitt. II: [2].

Schema 1



Schema 2



hergestellt werden können, und basierend auf dem bekannten Umsatz von Hydrazin mit *N*-Cyanoacetimidsäure-äthylester (**2b**) zu 3-Amino-5-methyl-1*H*-1,2,4-triazol [5], haben wir die aus Cyanamid leicht und in hohen Ausbeuten herstellbaren *N*-Cyano-imidsäureester **2a** [5]-**2c** [5] [6] in äthanolischer Lösung in der Kälte mit Triäthylamin sowie 2-Hydrazinobenzoesäure-hydrochlorid (**1**) umgesetzt und dann die Lösungen kongosauer gestellt und erwärmt, wobei vermutlich über die Zwischenstufen **A** und **B** die [1,2,4]Triazolo[1,5-*a*]chinazolin-5(4*H*)-one **3a-c** in den angegebenen Ausbeuten entstehen und in hoher Reinheit direkt aus den Reaktionsgemischen auskristallisieren. Die spektroskopischen wie auch die analytischen Daten (vgl. exper. Teil) stehen in gutem Einklang mit den postulierten Strukturen. Die Verbindungen **3a-c** sind in wässrigem Kaliumhydrogencarbonat löslich (vgl.  $pK^*$ -Werte im exper. Teil). Die für die NMR.-spektroskopischen Untersuchungen verwendeten Derivate **5-12** (vgl. *Schema* 2) wurden aus 2-Methyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]chinazolin-5(4*H*)-on (**3b**) *via* das reaktive Chlorderivat **4** hergestellt (s. exper. Teil).

**NMR.-Spektren.** - In Verbindung **5** fiel die starke Tieffeldverschiebung von H-C(6) (9,60 ppm) auf, zumal da das gleiche Proton in der analogen Dimethylamino-verbindung **6** bei 8,15 ppm absorbiert. Es lag daher nahe, unterschiedliche Konformationen der Substituenten in den beiden Verbindungen anzunehmen. Deshalb wurden die  $^{13}\text{C}$ -NMR.-Spektren (*Tabelle*) einer Reihe dieser Verbindungen aufgenommen. Die Zuordnung der quaternären Signale wurde durch protonengekoppelte Spektren sichergestellt. Die protonentragenden C-Atome konnten durch selektive Entkopplung vom Aromatenproton bei tiefstem Feld eindeutig zugeordnet werden, denn dieses Proton weist nur eine *o*-Kopplung auf, ist also entweder

Tabelle. *Chemische Verschiebungen in den  $^{13}\text{C}$ -NMR.-Spektren von 5-12 in DMSO- $d_6$*

Verbin- dung	C(2)	C(3a)	C(5)	C(5a)	C(6)	C(7)	C(8)	C(9)	C(9a)	CH <sub>3</sub> -C(2)	R
<b>5</b>	161,8	152,8	158,5	112,1	131,2	123,4	133,2	114,2	136,0	14,6	43,6 (CH <sub>3</sub> N)
<b>6</b>	162,0	153,1	160,6	111,6	127,9	124,0	133,4	114,8	136,2	14,6	42,0 (CH <sub>3</sub> N)
<b>7</b>	161,3	154,0	158,7	110,7	125,6	124,7	134,1	114,5	135,3	14,5	
<b>8</b>	161,3	154,0	156,2	110,2	124,8 <sup>a)</sup>	124,0 <sup>a)</sup>	133,6	114,5	134,6	14,6	
<b>9</b>	162,3	152,3	159,7	111,2	126,6	124,8	134,1	115,0	135,7	14,5	168,6 (CO); 40,7 (CH <sub>3</sub> N); 20,4 (CH <sub>3</sub> CO)
<b>10<sup>b)</sup></b>	163,6	152,9	157,5	113,2	131,7	125,4	134,7	115,6	136,0 <sup>a)</sup>	15,5	141,9 (C=N); 137,5 <sup>a)</sup> , 130,2, 129,8, 127,8 (Phenyl); 33,5 (CH <sub>3</sub> N)
<b>10<sup>c)</sup></b>	163,6	152,5	157,2	112,9	131,2	124,4	133,4	115,1	135,1 <sup>a)</sup>	14,9	139,3 (C=N); 137,2 <sup>a)</sup> , 129,4, 128,9, 127,0 (Phenyl); 32,4 (CH <sub>3</sub> N)
<b>11</b>	162,1	152,4	159,1	111,8	129,2	124,3	133,9	114,6	135,9	14,6	41,5 (CH <sub>3</sub> N)
<b>12</b>	162,4	152,0	158,6	111,6	127,7	125,1	134,3	114,8	135,8	14,6	59,7 (CH <sub>3</sub> O); 37,0 (CH <sub>3</sub> N)

<sup>a)</sup> Zuordnung nicht gesichert.

<sup>b)</sup> Bei 60°, gegenüber Dioxan (= 67,4 ppm) als internem Standard.

<sup>c)</sup> In CDCl<sub>3</sub>.

H-C(6) oder H-C(9); C(9) muss aber wegen des Substituenteneffektes von N(10) bei wesentlich höherem Feld absorbieren als C(6) (vgl. z.B. die  $^{13}\text{C}$ -NMR.-Spektren von 2-Chinolonen [7]).

Mit der so ermittelten chemischen Verschiebung von C(6) sind nun Aussagen über die bevorzugte Konformation des Substituenten in 5-Stellung möglich. Es wird eine zunehmende Verschiebung des Signals von C(6) nach tieferem Feld beobachtet, wenn anstelle von  $\text{NH}_2$  (7, 125,6 ppm)  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$  (6, 127,9 ppm) oder  $\text{N}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$  (5, 131,2 ppm) steht. Nun ist bekannt, dass ein Atom in  $\delta$ -Stellung, das schwerer als H ist, eine Tieffeldverschiebung [8] verursacht, wenn es sich in der Nähe des beobachteten C-Atoms befindet. Dies ist insbesondere der Fall in aromatischen Systemen, in denen das  $\delta$ -ständige Atom und das betrachtete C-Atom in der gleichen Ebene und nahe beieinander liegen. So absorbiert z. B. C(7) in der *endo*-Form von 1-Formylindolin (13) um 7,1 ppm bei tieferem Feld als C(7) in der entsprechenden *exo*-Form [1]. Ähnliche Werte werden auch im Tetrahydrochinolinsystem beobachtet. Aufgrund der chemischen Verschiebung von C(6) in 5 liegt also entweder die Aminogruppe oder die Methylgruppe in der Ebene des aromatischen Systems, während in 6 die Methylgruppen aus dieser Ebene herausgedreht und damit weiter von C(6) entfernt sind.

Ob die Amino- oder die Methylgruppe gegenüber C(6) liegt, kann durch ein NOE-Experiment im  $^1\text{H}$ -NMR.-Spektrum bestimmt werden: Bestrahlung von  $\text{N}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$  in 5 ergab keine Intensitätssteigerung von H-C(6), Bestrahlung von  $\text{N}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$  jedoch eine solche von 13% (der Effekt ist im Differenzenspektrum besonders gut erkennbar). Also liegt die Aminogruppe unmittelbar gegenüber C(6).

Aufgrund dieser Ergebnisse liegen die weiteren untersuchten Verbindungen wie folgt vor: Das *N*-Acetyl-Derivat 9 weist eine chemische Verschiebung für C(6) von 126,6 ppm auf, gegenüber 131,2 in 5; der Substituent ist demnach aus der Ebene des aromatischen Systems herausgedreht, wie es aus sterischen Gründen zu erwarten ist (vgl. z.B. [9]). Der Substituent in der *N*-Benzylidenverbindung 10 liegt dagegen wieder in der Ebene ( $\delta(\text{C}(6)) = 131,7$  ppm); die vollständige Konformation und Konfiguration von 10 wurde jedoch nicht im Detail abgeklärt.

In Verbindung 8 absorbiert C(6) bei 124,0 (bzw. 124,8) ppm; 8 kann nun (in Analogie zu Ergebnissen an Phthalazinen [10]) in der Hydratform 8a, oder in der Hydrazinform 8b, vorliegen. Die chemischen Verschiebungen von C(8) und C(9a) von 8 unterscheiden sich von denjenigen von 5 und 6 nur um höchstens 0,4 bzw. 1,6 ppm; d. h. selbst wenn 8 zu einem signifikanten Anteil in der Hydratform vorliegt, ist der Einfluss dieser tautomeren Form auf die Benzo-C-Atome klein gegenüber den betrachteten Substituenteneffekten auf C(6) (ca. 6 ppm) und kann daher für unsere Fragestellung vernachlässigt werden. Die beobachtete Verschiebung von C(6) bedeutet nun, dass die Aminogruppe in 8 weder gegenüber C(6) stehen noch aus der Ebene des Aromaten herausgedreht sein kann. Die Aminogruppe dürfte vielmehr in der Ebene des Aromaten, aber gegenüber N(4) liegen, wie in 8a bzw. in 8b angegeben. Dies ist auch mit der chemischen Verschiebung von H-C(6) (8,33 ppm) im Einklang. Eine entsprechende Anordnung ist auch für die Phthalazon-Hydrzone gefunden worden [10].

In der Hydroxylaminoverbindung **11** liegt die Hydroxygruppe bevorzugt gegenüber C(6), wie ein NOE.-Experiment zeigte. Dies spiegelt sich auch in den chemischen Verschiebungen von H-C(6) (8,94 ppm) und C(6) (129,2 ppm) wieder. Im Äther **12** dagegen ist der Substituent aus der Ebene des Aromaten herausgedreht. Das zeigt, dass die Methoxygruppe hier einen deutlich höheren Raumbedarf aufweist als die Hydroxygruppe, wie dies auch bei einigen anderen Verbindungstypen nachgewiesen wurde [11].

Die <sup>1</sup>H-NMR.-Spektren von **5**, **11** und **12** wurden ferner bei erhöhter Temperatur (32–156°, DMSO-d<sub>6</sub>) aufgenommen. In Verbindung **5** zeigt H-C(6) eine deutliche Temperaturabhängigkeit. Es wird nämlich im angegebenen Temperaturbereich um 0,28 ppm nach höherem Feld verschoben (vgl. auch die entsprechenden Experimente in [12]). Für H-C(7) und H-C(8) beträgt der Unterschied 0,06–0,07 ppm, während sich die übrigen Signale abgesehen von der NH<sub>2</sub>-Gruppe nur geringfügig verschieben. Das bedeutet, dass im Konformerengleichgewicht der Anteil solcher energiereicherer Konformationen steigt, deren H-C(6) bei höherem Feld absorbiert, wie z. B. jene, in welcher der Substituent senkrecht zur Ebene der Aromaten orientiert ist. Auch in Verbindung **11** wird H-C(6) mit steigender Temperatur nach höherem Feld verschoben, jedoch ist der Betrag in der gleichen Größenordnung ( $\Delta\delta = 0,04$  ppm) wie derjenige der übrigen Signale. Das Spektrum von **12** ändert sich nur geringfügig bei der Erhöhung der Temperatur.

**Diskussion.** - Die oben beschriebenen Ergebnisse können folgendermassen interpretiert werden: Aus den Temperaturexperimenten und der Beobachtung, dass die (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N-Gruppe von **6** nur ein Signal ergibt, kann geschlossen werden, dass die Substituenten an C(5) bei der Messtemperatur (32°) rasch gegenüber der NMR.-Zeitskala um die C(5), N-Bindung rotieren, wie dies auch für 4-Dialkylaminochinazoline [13] nachgewiesen wurde. Aufgrund der chemischen Verschiebungen von H-C(6) und C(6) lässt sich nun eine Aussage über die *bevorzugte* Konformation des Substituenten an C(5) machen. Die bevorzugte Konformation wird durch die folgenden Faktoren bestimmt: Resonanzstabilisierung zwischen dem heteroaromatischen System und dem Aminosubstituenten erfordert eine möglichst koplanare Anordnung [14]; trägt das Amin-Stickstoffatom nun zwei Substituenten, so steht einer koplanaren Anordnung die sterische Wechselwirkung zwischen H-C(6) und einem der beiden Substituenten entgegen. Im Falle der weniger raumbeanspruchenden Amino- und Hydroxygruppe (für eine Diskussion des Raumbedarfs von Substituenten vgl. [11]) ist eine koplanare Anordnung offenbar gerade noch möglich, im Falle der grösseren Gruppen (z. B. CH<sub>3</sub>, NHCOCH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>) hingegen nicht mehr. Diese Interpretation ist mit der Beobachtung [13] im Einklang, dass in einer Reihe von 4-Dialkylaminochinazolinen nur für den am wenigsten raumbeanspruchenden Substituenten (Pyrrolidin-1-yl) die Koaleszenztemperatur (–28°) gemessen werden konnte, während sie beispielsweise für N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> unter –100° lag.

Eine Untersuchung von analog substituierten Phthalazinen [12] führte ebenfalls zu dem Ergebnis, dass die Dimethylaminogruppe aus der Ebene des aromatischen Rings herausgedreht ist, während die Methylhydrazinogruppe in der Ebene liegt. Welche Gruppe gegenüber dem C(6) entsprechenden C-Atom (C(8) im Phthalazin-

system) liegt, wurde jedoch offengelassen. Aufgrund unserer Ergebnisse darf angenommen werden, dass auch in diesem Fall die Aminogruppe gegenüber C(8) liegt.

### Experimenteller Teil

*Allgemeines.* S. [15]. Die NOE-Experimente wurden an einem Bruker HX 360-Spektrometer durchgeführt. Die  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren wurden als  $1 \cdot 10^{-3}\text{M}$  Lösungen in  $\text{DMSO-d}_6$  bzw.  $\text{CDCl}_3$  aufgenommen.  $\text{pK}^*$ -Werte wurden in 80proz. wässriger Methylcellulose durch Titration mit 0,1N HCl oder 0,1N Tetramethylammoniumhydroxid-Lösung bestimmt. - Das zur Herstellung der *N*-Cyano-imidsäureester **2a-2c** gemäss [5]-[6] verwendete Cyanamid (*Fluka, purum*) wurde unmittelbar vor Gebrauch durch Auflösen in Äther (Cyguanidin und Stabilisatoren bleiben ungelöst), Zugabe von Natriumsulfat, Abfiltrieren und Eindampfen des Filtrates gereinigt.

Geschickte experimentelle Mitarbeit verdanken wir den Herren *W. Gunzenhauser, P. Hug* und *J. Hunkeler*. Den Herren *K. Maiocchi* und *R. Meier* danken wir für die Herstellung einer grösseren Menge des *N*-Cyano-imidsäureesters **2c**.

*Allgemeine Vorschrift zur Herstellung von 3a-3c.* Zu der auf 0° gekühlten, äthanolischen Lösung des entsprechenden *N*-Cyano-imidsäureesters **2** (1,1-1,2 Mol-Äquiv.) wurden innert 30 Min. 3 Mol-Äquiv. Triäthylamin getropft. Gleichzeitig wurde unter gutem Rühren und zusätzlicher Kühlung mit NaCl/Eis portionenweise 1 Mol-Äquiv. 2-Hydrazinobenzoesäure-HCl (**1**) zugegeben (Temp. der Lösung  $\leq 3^\circ$ ). Nach beendeter Zugabe wurde über Nacht bei RT. gerührt, dann unter Kühlung mit konz. Salzsäure kongosauer gestellt und 3 Std. unter Rühren zum Sieden erhitzt. Die auskristallisierten Produkte wurden nach Verdünnen mit Wasser und Abkühlen auf 5° abfiltriert und nach ausgiebigem Waschen mit Wasser und hernach Äther 7 Std. i.V. bei 130° zur Analyse getrocknet.

[1,2,4]Triazolo[1,5-*a*]chinazolin-5(4H)-on (**3a**). Aus 13,20 g (0,136 mol) *N*-Cyanoformimidsäure-äthylester (**2a**) [5] in 160 ml Äthanol, 47,3 ml (0,34 mol) Triäthylamin und 21,30 g (0,113 mol) **1** wurden 18,00 g (85%) **3a** vom Smp. 243-245° erhalten. Rf 0,43 (Essigester/Methanol 95:5),  $\text{pK}^* = 7,74$  (1 Potentialsprung, Äquiv.-Gew. = 188). - UV.: 219 (37600), 250 Sch., 260 Sch., 302 (3700), 312 Sch. - IR. (Nujol): 3300-2200 br. (NH ass.), 1665 (C=O, Lactam), 1625, 1610, 1570, 1530, 1380, 1340, 1260, 1195, 1130, 758, 690. - NMR. (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 7,55 (*m*, 1 H, H-C(7)); 7,85-8,06 (*m*, 2 H, H-C(8), H-C(9)); 8,17 (*s*, 1 H, H-C(2)); 8,20 (*d*, *J* = 8, 1 H, H-C(6)); 12,98 (br., 1 H, austauschbar, H-N(4)).

$\text{C}_9\text{H}_6\text{N}_4\text{O}$  (186,17) Ber. C 58,06 H 3,25 N 30,09% Gef. C 57,86 H 3,47 N 29,95%

2-Methyl[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]chinazolin-5(4H)-on (**3b**). Aus 8,40 g (75 mmol) *N*-Cyanoacetimid-säure-äthylester (**2b**) [5] in 100 ml Äthanol, 28,4 ml (204 mmol) Triäthylamin und 12,80 g (68 mmol) **1** wurden 9,60 g (70%) **3b** vom Smp. 312-315° erhalten. Rf 0,48 (Essigester/Methanol 95:5),  $\text{pK}^* = 7,86$  (1 Potentialsprung, Äquiv.-Gew. = 203). - UV.: 220 (36600), 253 (8480), 307 (4160). - IR. (Nujol): 3300-2250 br. (NH ass.), 1700 (C=O, Lactam), 1620, 1550, 1480, 1370, 1305, 1235, 885, 760, 685. - NMR. (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 2,37 (*s*, 3 H,  $\text{H}_3\text{C-C}(2)$ ); 7,52 (*m*, 1 H, H-C(7)); 7,93 (*d*, br., 2 H, H-C(8), H-C(9)); 8,17 (*d*, *J* = 8, 1 H, H-C(6)); 12,82 (br. 1 H, austauschbar, H-N(4)).

$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}$  (200,20) Ber. C 60,00 H 4,03 N 27,99% Gef. C 59,98 H 3,97 N 28,02%

(5-Oxo-4,5-dihydro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]chinazolin-2-yl)-acetonitril (**3c**). Aus 40,60 g (0,296 mol) *C,N*-Dicyanoacetimid-säure-äthylester (**2c**) [6] in 390 ml Äthanol, 112 ml (0,807 mol) Triäthylamin und 50,70 g (0,269 mol) **1** wurden 56,80 g (94%) **3c** vom Smp. 305° (Zers.) erhalten. Rf 0,61 (Essigester/Methanol 95:5),  $\text{pK}^* = 7,41$  (1 Potentialsprung, Äquiv.-Gew. = 229). - UV.: 220 (38600), 251 (9000), 260 Sch., 302 (4200), 312 Sch. - IR. (Nujol): 3300-2250 br. (NH ass.), 2280 (C≡N), 1700 (C=O, Lactam), 1630, 1600, 1350, 1290, 1255, 1135, 865, 803, 760, 686. - NMR. (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 4,30 (*s*, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CN}$ ); 7,55 (*m*, 1 H, H-C(7)); 7,92 (*d*, 2 H, H-C(8), H-C(9)); 8,15 (*d*, *J* = 8, 1 H, H-C(6)); 13,05 (br., 1 H, austauschbar, H-N(4)). - MS. (160°): 225 ( $M^+$ ), 183, 146, 127, 104, 90, 76.

$\text{C}_{11}\text{H}_7\text{N}_5\text{O}$  (225,21) Ber. C 58,67 H 3,13 N 31,10% Gef. C 58,51 H 3,29 N 31,17%

*Herstellung von 5-Chlor-2-methyl[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]chinazolin (4).* Die Suspension von 16,70 g (83,5 mmol) **3b** in 650 ml 1,1,2-Trichloräthan wurde mit 14,3 ml (167 mmol) Oxalylchlorid versetzt und unter Rühren auf 105° erwärmt (Badtemp. 120°). Nach 90 Min. entstand eine klare Lösung, die

noch weitere 18 Std. bei 105° gerührt wurde. Hierauf wurden nach gutem Kühlen mit Eiswasser 30 ml Methanol zugetropft. Das auskristallisierte Produkt wurde abgenutscht und gut mit Hexan gewaschen. Trocknen bei 90° i.V. ergab 18,10 g (92%) **4** (enthält 0,43 Mol-Äquiv. HCl) vom Smp. 190° (Sintern) und 200-205° (Zers.), Rf 0,68 (Essigester). - UV.: 231 (41250), 290 (6450), 299 (6410), 325 (4460), 340 Sch. - IR. (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, gesättigte Lösung): 1650, 1600 (C=N), 1550, 1340, 1330, 1300, 1240, 970, 836. - NMR. (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, gesättigte Lösung): 2,70 (s, 3 H, H<sub>3</sub>C-C(2)); 7,70 (t×d, J=8 und 1,5, 1 H, H-C(7)); 8,03 (t×d, J=8 und 1,5, 1 H, H-C(8)); 8,40 (2d, J=8, 2 H, H-C(6), H-C(9)).

C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>ClN<sub>4</sub> · 0,43 HCl Ber. C 51,26 H 3,20 N 23,90 Cl 21,64%  
(234,32) Gef. „ 50,98 „ 3,49 „ 23,91 „ 21,41%

*Herstellung von 1-Methyl-1-(2-methyl[1,2,4]triazolo[1,5-a]chinazolin-5-yl)hydrazin (5).* In die Suspension von 10,90 g (46,5 mmol) **4** (enthält 0,43 Mol-Äquiv. HCl) und einer Spatelspitze Kaliumjodid in 750 ml Äthanol wurden rasch unter Rühren bei 0° 11,5 ml (220 mmol) 1-Methylhydrazin getropft. Nach 15 Min. Rühren bei 0° wurde das ausgefallene Rohprodukt abgenutscht und mit Äthanol/Äther 1:2 gewaschen. Zur weiteren Reinigung wurde das Nutschgut (9,60 g) in siedendem Äthanol gelöst und mit Triäthylamin versetzt, bis der pH-Wert 10 erreichte. Nach 3 Std. Rühren im Eisbad wurden die Kristalle abfiltriert und mit Äthanol/Äther 1:2 gewaschen. Trocknen bei 120° i.HV. ergab 6,70 g (63%) **5** vom Smp. 258° (Sintern) und 262-265°, Rf 0,53 (Essigester/Methanol 4:1), pK\* = 3,26 (ermittelt aufgrund des in Eisessig mit 0,1N HClO<sub>4</sub> bestimmten Äquiv.-Gew. 231). - UV.: 222 (39200), 288 (4880), 300 (5480), 330 (8160). - IR. (KBr): 3300 und 3200 (NH<sub>2</sub>), 1670, 1610, 1555, 1530, 1420, 1395, 1350, 1325, 1110, 1050, 923, 860, 844, 760, 740, 721. - NMR. (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2,37 (s, 3 H, H<sub>3</sub>C-C(2)); 3,45 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>N); 5,38 (s, 2 H, austauschbar, H<sub>2</sub>N); 7,44 (t×d, J=8 und 1,5, 1 H, H-C(7)); 7,84 (t×d, J=8 und 1,5, 1 H, H-C(8)); 8,10 (d×d, J=8 und 1,5, 1 H, H-C(9)); 9,60 (d×d, J=8 und 1,5, 1 H, H-C(6)). - MS. (120°): 228 (M<sup>+</sup>), 213 (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>), 212 (M<sup>+</sup>-NH<sub>2</sub>), 200 (M<sup>+</sup>-N<sub>2</sub>), 184 (212-N<sub>2</sub>), 143, 116, 102, 90.

C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>6</sub> (228,26) Ber. C 57,88 H 5,30 N 36,82% Gef. C 57,8 H 5,4 N 36,6%

*Herstellung von N,N-Dimethyl-(2-methyl[1,2,4]triazolo[1,5-a]chinazolin-5-yl)amin (6).* Das Gemisch von 5,00 g (21,3 mmol) **4** (enthält 0,43 Mol-Äquiv. HCl) und 31,3 ml (229 mmol) 33proz. äthanolischer Dimethylamin-Lösung in 32 ml Äthanol wurde 3 Std. bei RT. gerührt, hierauf i.V. zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit 50 ml Wasser versetzt. Extraktion mit Essigester, Waschen mit Wasser und ges. NaCl-Lösung, Trocknen mit Natriumsulfat und Eindampfen lieferten 4,70 g Rohprodukt, das aus Essigester umkristallisiert wurde. Trocknen bei 100° i.HV. ergab 3,30 g (68%) **6** vom Smp. 144-146° und Rf 0,58 (Essigester/Methanol 4:1). - UV.: 222 (40000), 292 (4640), 304 (5600), 334 (8400). - IR. (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 3000-2700, 1610, 1600, 1535, 1480, 1375, 1350, 1320, 1290, 1070, 927. - NMR. (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2,40 (s, 3 H, H<sub>3</sub>C-C(2)); 3,25 (s, 6 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N); 7,42 (t×d, J=8 und 1,5, 1 H, H-C(7)); 7,81 (t×d, J=8 und 1,5, 1 H, H-C(8)); 8,05 (d×d, J=8 und 1,5, 1 H, H-C(9)); 8,15 (d×d, J=8 und 1,5, 1 H, H-C(6)).

C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub> (227,27) Ber. C 36,42 H 5,77 N 30,82% Gef. C 36,5 H 5,9 N 30,8%

*Herstellung von (2-Methyl[1,2,4]triazolo[1,5-a]chinazolin-5-yl)amin (7).* Durch die Lösung von 12,20 g (52,1 mmol) **4** (enthält 0,43 Mol-Äquiv. HCl) in 250 ml Äthanol wurde bei 70° unter Rühren während 3 Std. Ammoniak-Gas geleitet. Dabei fiel allmählich das schwerlösliche Produkt aus, so dass das Gas-Einleitungsrohr von Zeit zu Zeit mit dem Glasstab freigemacht werden musste. Hierauf wurde die dicke Kristallsuspension im Eisbad 2 Std. gekühlt und abfiltriert. Waschen mit Äthanol und Trocknen bei 150° i.HV. ergaben 8,70 g (84%) **7** vom Smp. 310-312° und Rf 0,42 (Essigester/Methanol 4:1). - UV.: 218 Sch., 225 (32800), 262 (7120), 286 (4400), 298 (4800), 322 (5600). - IR. (Nujol): 3410 und 3300 (NH<sub>2</sub>), 1660, 1625, 1605, 1550, 1370, 1295, 1150, 768. - NMR. (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2,41 (s, 3 H, H<sub>3</sub>C-C(2)); 6,80-8,80 (sehr br., 2 H, austauschbar, H<sub>2</sub>N); 7,56 (t×d, J=8 und 1,5, 1 H, H-C(7)); 7,80-8,15 (m, 2 H, H-C(8), H-C(9)); 8,45 (d, J=8, 1 H, H-C(6)).

C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>N<sub>5</sub> (199,22) Ber. C 60,29 H 4,56 N 35,16% Gef. C 60,00 H 4,67 N 35,03%

*Herstellung von (2-Methyl[1,2,4]triazolo[1,5-a]chinazolin-5-yl)hydrazin (8).* Die Suspension von 8,75 g (37,2 mmol) **4** (enthält 0,43 Mol-Äquiv. HCl) und einer Spatelspitze Kaliumjodid in 300 ml Äthanol wurde mit 9,54 ml (166 mmol) Hydrazinhydrat versetzt und bei RT. 2 Std. gerührt. Das schwer-

lösliche Rohprodukt wurde abgenutzt, mit Äthanol gewaschen und mit 130 ml heissem Wasser digeriert. Filtration und Waschen mit Wasser gab 4,60 g gelbliche Kristalle, aus denen durch Umkristallisation aus 100 ml 0,1N Salzsäure das reine Halbhydrochlorid-halbhydrat von **8** erhalten wurde. Nach Trocknen i.V. über Calciumchlorid 3,30 g (37%) **8** · 0,5 HCl · 0,5 H<sub>2</sub>O vom Smp. ab 280° (Zers.) und Rf 0,34 (länglicher Fleck, Essigester/Methanol 2:1), pK\* = 3,56 (1 Potentialsprung, Äquiv.-Gew. = 240). - UV.: 218 (38000), 283 (4280), 295 (4600), 324 (6640); vgl. UV. der freigesetzten Base **8**<sup>2</sup>: 216 (33600), 283 (3880), 295 (4000), 325 (5760). - IR. (KBr): 3550-2100 br. (NH, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 1615, 1595, 1525, 1460, 1420, 1400, 1360, 1350, 1310, 1280, 1145, 1080, 1055, 1040, 957. - NMR. (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, freie Base<sup>2</sup>): 2,38 (s, 3 H, H<sub>3</sub>C-C(2)); 2,80-5,50 (br., 3 H, austauschbar, HN, H<sub>2</sub>N); 7,50 (t × d, J = 8 und 1,5, 1 H, H-C(7)); 7,87 (t × d, J = 8 und 1,5, 1 H, H-C(8)); 8,05 (d × d, J = 8 und 1,5, 1 H, H-C(9)); 8,33 (d, J = 8, 1 H, H-C(6)).

C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>6</sub> · 0,5 HCl · 0,5 H<sub>2</sub>O Ber. C 49,74 H 4,80 Cl 7,34 N 34,80 H<sub>2</sub>O 3,73%  
(241,47) Gef. „ 49,9 „ 4,7 „ 7,4 „ 34,9 „ 3,9%

*Herstellung von 2'-Methyl-2'-(2-methyl[1,2,4]triazolo[1,5-a]chinazolin-5-yl)-acetohydrazid (9).* Die Suspension von 1,00 g (4,3 mmol) **5** in 20 ml Essigsäureanhydrid wurde 3 Std. bei 0° gerührt. Das Gemisch wurde auf eiskalte 1N KHCO<sub>3</sub> gegossen und mit viel Essigester extrahiert. Die Extrakte gaben nach Waschen mit 1N KHCO<sub>3</sub> und ges. NaCl-Lösung, Trocknen mit Natriumsulfat und Eindampfen 0,70 g Rohprodukt, das aus Essigester/Methanol 1:1 umkristallisiert wurde. Trocknen bei 100° i.HV. ergab 0,55 g (47,5%) **9** vom Smp. 278° (Sintern) und 286-287° (Zers.), Rf 0,45 (Essigester/Methanol 4:1). - UV.: 223 (33800), 290 (5600), 302 (6720), 327 (7760). - IR. (KBr): 3160 (NH), 2940, 1700 (C=O, Amid), 1625, 1600, 1550, 1480, 1420, 1390, 1330, 1295, 1110, 1055, 958, 768. - NMR. (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1,90 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>CO); 2,46 (s, 3 H, H<sub>3</sub>C-C(2)); 3,34 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>N); 7,55 (t × d, J = 8 und 1,5, 1 H, H-C(7)); 7,92 (t × d, J = 8 und 1,5, 1 H, H-C(8)); 8,18 (d × d, J = 8 und 1,5, 1 H, H-C(9)); 8,48 (d, J = 8, 1 H, H-C(6)); 10,90 (s, br., 1 H, austauschbar, HN).

C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>6</sub>O (270,30) Ber. C 57,77 H 5,22 N 31,09% Gef. C 57,66 H 5,35 N 31,21%

*Herstellung von 2-Benzyliden-1-methyl-1-(2-methyl[1,2,4]triazolo[1,5-a]chinazolin-5-yl)hydrazin (10).* Die Suspension von 685 mg (3 mmol) **5** und 0,35 ml (3,45 mmol) Benzaldehyd in 10 ml Äthanol wurde 3 Std. zum Sieden erwärmt, wobei eine klare Lösung entstand. Das Gemisch wurde i.V. zur Trockne eingedampft und der Rückstand in 100 ml Essigester gelöst. Waschen mit 1N KHCO<sub>3</sub> und ges. NaCl-Lösung, Trocknen mit Natriumsulfat und Eindampfen gab 900 mg Rohprodukt, das aus Hexan/Methylenchlorid umkristallisiert wurde. Trocknen bei 100° i.HV. ergab 868 mg (91%) **10** vom Smp. 179-181° und Rf 0,44 (Essigester/Methanol 95:5). - UV.: 224 (41500), 270 (12500), 292 Sch., 306 (9000), 318 (11600), 364 (26900). - IR. (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 1620, 1600 (C=N), 1560, 1530, 1490, 1420, 1400, 1355, 1350, 1330, 1310, 1195, 1180, 1155, 1052, 932. - NMR. (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2,58 (s, 3 H, H<sub>3</sub>C-C(2)); 3,82 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>N); 7,20-7,80 (m, feinstrukt., 7 H, H-C(7), H-C(8), C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 7,85 (s, 1 H, H-C=N); 8,23 (d × d, J = 8 und 1,5, 1 H, H-C(9)); 9,08 (d × d, J = 8 und 1,5, 1 H, H-C(6)).

C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub> (316,37) Ber. C 68,34 H 5,10 N 26,57% Gef. C 67,93 H 5,32 N 26,65%

*Herstellung von N-Methyl-N-(2-methyl[1,2,4]triazolo[1,5-a]chinazolin-5-yl)hydroxylamin (11).* In die Suspension von 5,00 g (21,3 mmol) **4** (enthält 0,43 Mol-Äquiv. HCl), 8,40 g (100,5 mmol) N-Methylhydroxylamin-hydrochlorid und einer Spatelspitze Kaliumjodid in 400 ml Äthanol wurden unter Rühren bei 0° innert 5 Min. 18,5 ml (133 mmol) Triäthylamin getropft. Nach 1 Std. Rühren bei 0° wurde das Gemisch i.V. zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit 50 ml Wasser und 20 ml 1N Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> versetzt. Extraktion mit Methylenchlorid, Waschen mit Wasser und ges. NaCl-Lösung, Trocknen mit Natriumsulfat und Eindampfen lieferten 3,50 g Rohprodukt, das aus 2-Propanol umkristallisiert wurde. Trocknen bei 120° i.HV. ergab 1,82 g (37%) **11**, das ab 210° sintert und unter leichter Zersetzung bis 300° allmählich schmilzt. Rf 0,50 (Essigester/Methanol 9:1), pK\* = 3,00 (ermittelt aufgrund des in Eisessig mit 0,1N HClO<sub>4</sub> bestimmten Äquiv.-Gew. 246). - UV.: 221 (37000), 249 (11500), 284 (3800), 352 (7500). - IR. (KBr): 3600-2300 (OH ass.), 1615, 1530, 1420, 1325, 1230, 1055, 759. - NMR. (100 MHz,

<sup>2</sup>) Zur Freisetzung der Base wurde das Halbhydrochlorid-halbhydrat von **8** unter gutem Rühren mit ges. NaCl-Lösung, 1N KHCO<sub>3</sub> und Essigester/Methanol 5:1 behandelt. Die organischen Extrakte gaben nach Waschen mit ges. NaCl-Lösung, Trocknen mit Natriumsulfat, Eindampfen und Trocknen i.HV. bei 100° amorphes **8**.

DMSO-d<sub>6</sub>): 2,41 (s, 3 H, H<sub>3</sub>C-C(2)); 3,43 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>N); 7,50 (t×d, J=8 und 1,5, 1 H, H-C(7)); 7,90 (t×d, J=8 und 1,5, 1 H, H-C(8)); 8,14 (d×d, J=8 und 1,5, 1 H, H-C(9)); 8,94 (d×d, J=8 und 1,5, 1 H, H-C(6)); 10,73 (s, br., 1 H, austauschbar, HO).

C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>O (229,24) Ber. C 57,64 H 4,84 N 30,55% Gef. C 58,0 H 4,9 N 30,4%

*Herstellung von N,O-Dimethyl-N-(2-methyl[1,2,4]triazolo[1,5-a]chinazolin-5-yl)hydroxylamin (12).*  
Eine Lösung von 1,20 g (5,24 mmol) **11** in 25 ml Äthanol und 5,8 ml 1N NaOH wurde bei 5° mit 0,67 ml (7,0 mmol) Dimethylsulfat versetzt und dann 16 Std. bei RT. gerührt. Das Gemisch wurde zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit 10 ml Wasser und 10 ml 1N KHCO<sub>3</sub> versetzt. Extraktion mit Essigester, Waschen mit 1N KHCO<sub>3</sub> und ges. NaCl-Lösung, Trocknen mit Natriumsulfat und Eindampfen lieferte 880 mg Rohprodukt, das an 110 g Kieselgel mit Essigester (Fraktionen von 100 ml) chromatographiert wurde. Die Fraktionen 9-13 (510 mg) gaben nach Umkristallisieren aus wenig Essigester und Trocknen bei 80° i.HV. 348 mg (27%) **12** vom Smp. 140-141° und Rf 0,44 (Essigester), pK\* = 2,67 (ermittelt aufgrund des in Eisessig mit 0,1N HClO<sub>4</sub> bestimmten Äquiv.-Gew. 244). - UV.: 224 (36740), 292 (5520), 304 (6480), 330 (8400). - IR. (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 1620, 1600, 1550, 1380, 1320, 1055. - NMR. (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2,45 (s, 3 H, H<sub>3</sub>C-C(2)); 3,42 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>N); 3,86 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>O); 7,58 (t×d, J=8 und 1,5, 1 H, H-C(7)); 7,95 (t×d, J=8 und 1,5, 1 H, H-C(8)); 8,20 (d×d, J=8 und 1,5, 1 H, H-C(9)); 8,52 (d×d, J=8 und 1,5, 1 H, H-C(6)).

C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O (243,27) Ber. C 59,25 H 5,39 N 28,79% Gef. C 59,27 H 5,55 N 28,52%

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. Fritz & T. Winkler, *Helv.* 59, 903 (1976).
- [2] H. Fritz, T. Winkler, A. M. Braun & C. Decker, *Helv.* 61, 661 (1978).
- [3] J. W. Cook, R. P. Gentles & S. Horwood Tucker, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas* 69, 343 (1950).
- [4] J. B. Wright, *J. heterocycl. Chemistry* 6, 947 (1969).
- [5] K. R. Huffman & F. C. Schaefer, *J. org. Chemistry* 28, 1816 (1963).
- [6] J. M. McCall & R. E. TenBrink, *Synthesis* 9, 674 (1978).
- [7] P. A. Claret & A. G. Osborne, *Spectroscopy Letters* 10, 35 (1977).
- [8] Vgl. z.B. Ref. [4] in [1] und Ref. [8] in [2] sowie [1] [2].
- [9] F. B. Mallory, C. W. Mallory & M. C. Fedarko, *J. Amer. chem. Soc.* 96, 3536 (1974).
- [10] B. I. Buzykin, N. N. Bystrykh, A. P. Stolyarov, S. A. Flegontov, V. V. Zverev & Yu. P. Kitaev, *Chemistry heterocycl. Comp.* 1976, 342.
- [11] H. Förster & F. Vögtle, *Angew. Chemie* 89, 443 (1977).
- [12] B. I. Buzykin, N. N. Bystrykh, A. P. Stolyarov, S. A. Flegontov & Yu. P. Kitaev, *Chemistry heterocycl. Comp.* 1978, 436.
- [13] J. Almog, A. Y. Meyer & H. Shanan-Atidi, *J. chem. Soc. Perkin II*, 1972, 451.
- [14] Vgl. dazu z.B. L. M. Jackman, in 'Dynamic Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy', hrsg. von L. M. Jackman & F. A. Cotton, Academic Press, New York 1975, S. 223ff.
- [15] R. Heckendorn & A. R. Gagneux, *Helv.* 61, 848 (1978).