

109. Chinazolincarbonsäuren

XII. Mitteilung¹⁾

Synthese von [2-(Ethoxycarbonyl)-3,4-dihydro-4-oxochinazolin-3-yl]-, [2-(Ethoxycarbonyl)chinazolin-4-yloxy]- und (5,6,7,8-Tetrahydro-2-phenylchinazolin-4-ylthio)alkansäure-estern

von Manfred Süsse, Frank Adler²⁾ und Siegfried Johnhe*

Institut für Biochemie der Pflanzen Halle der Akademie der Wissenschaften der DDR, Weinberg 3, DDR-4010 Halle/S.

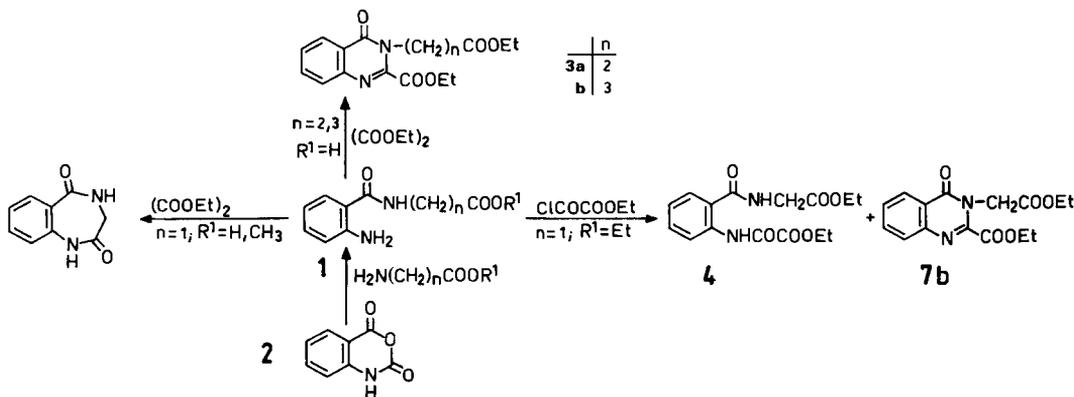
(24.III.86)

Quinazolinocarboxylic Acids. Synthesis of Alkyl [2-(Ethoxycarbonyl)-3,4-dihydro-4-oxoquinazolin-3-yl]-, [2-(Ethoxycarbonyl)quinazolin-4-yloxy]- and (5,6,7,8-Tetrahydro-2-phenylquinazolin-4-ylthio)alkanoates

The [(2-aminobenzoyl)amino]alkanoic acids and their esters **1** showed a different reaction behaviour with diethyl oxalate. Compound **1** ($n = 2,3$) was converted into the quinazolinylalkanoates **3**. *o*-Aminohippurate yielded with ethyl (chloroformyl)formate a mixture of the amide **4** and the cyclized quinazolinone **7b**. Ethyl 3,4-dihydro-4-oxoquinazoline-2-carboxylate (**6**) reacted with 2-bromoalkanoates, in the presence of NaH, to the [2-(ethoxycarbonyl)-3,4-dihydro-4-oxoquinazolin-3-yl]acetates **7** in the case of alkyl bromoacetate, and to the *O*-alkylated derivatives **8** with the ethyl 2-bromopropionate and -butyrate. 2-Aminobenzamide (**5**) gave with ethyl 3-(chloroformyl)-2-propenoate and methyl 3-(chloroformyl)propionate the amides **9** or **11**, respectively, and not the expected quinazolinones. The cyclized product **12** was obtained from **11** and ethyl bromoacetate. Tetrahydroquinazolin-4(3*H*)-thione **14** was synthesized by the reaction of **13** with NH₃, and it was alkylated at the S-atom with bromoalkanoates to **15**. The hydrazide **16** was synthesized from **15b** with hydrazine hydrate.

Einleitung. – Unser Interesse galt der Synthese von Chinazolinonen, die in 2-Stellung durch eine Carboxyl-Gruppe und in 3-Stellung durch eine Alkansäure substituiert sind.

Schema 1



¹⁾ XI. Mitteilung: [1].

²⁾ Present address: Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Weinbergweg 16, DDR-4010 Halle/S.

Bekannt ist, dass 2-Aminobenzamide sich in guten Ausbeuten mit Oxalsäure-estern zu 3,4-Dihydro-4-oxochinazolin-2-carbonsäure-estern cyclisieren lassen [2] [3]. Der *o*-Aminohippursäure-methylester (**1**; $n = 1$, $R^1 = \text{Me}$) und die *o*-Aminohippursäure (**1**; $n = 1$, $R^1 = \text{H}$) reagierten mit Oxalsäure-diethylester unter den verschiedensten Bedingungen nicht zum entsprechenden Chinazolinon, sondern es trat eine intramolekulare Reaktion unter Amidbildung (*Schema 1*) zum 1*H*-1,4-Benzodiazepin-2,5(3*H*,4*H*)-dion ein [4]. Das gleiche Produkt wurde aus 2*H*-3,1-Benzoxazin-2,4(1*H*)-dion (**2**) und Glycinester in Pyridin erhalten [5] [6]. Von einigen 2-substituierten 3,1-Benzoxazin-4-onen ist bekannt, dass sie mit primären Aminen 3-substituierte Chinazolinone ergeben [7].

Ergebnisse und Diskussion. – Wir versuchten durch Reaktion von 4-Oxo-3,1-benzoxazin-2-carbonsäure-ethylester, der aus Anthranilsäure [8] und Oxalsäure-diethylester leicht zugänglich ist, mit Aminosäuren bzw. deren Estern einen allgemeinen Zugang zu [2-(Ethoxycarbonyl)-3,4-dihydro-4-oxochinazolin-3-yl]alkansäuren und deren Estern zu finden. Unter verschiedenen Bedingungen setzten wir den 4-Oxo-3,1-benzoxazin-2-carbonsäure-ethylester mit Glycin-methylester und β -Alanin um, erhielten aber in keinem Falle eine Reaktion unter Bildung des entsprechenden Chinazolinons.

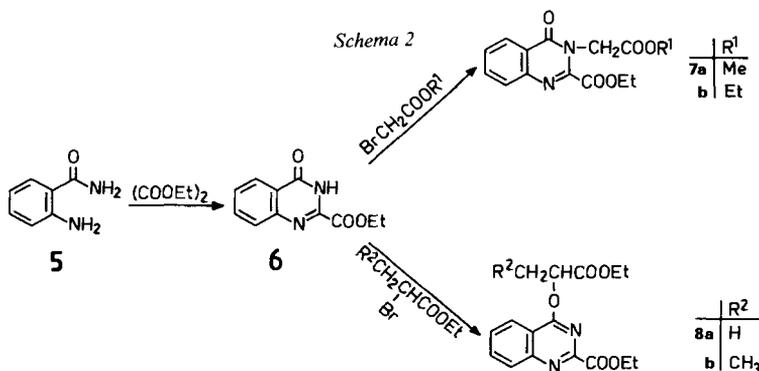
Setzt man längerkettige [(2-Aminobenzoyl)amino]alkansäuren (**1**; $n \geq 2$, $R^1 = \text{H}$; *Schema 1*) mit Oxalsäure-diethylester unter Rückfluss um, so erfolgt Ringschluss und gleichzeitig die Veresterung der Carboxyl-Gruppe zu den [2-(Ethoxycarbonyl)-3,4-dihydro-4-oxochinazolin-3-yl]alkansäure-ethylestern (**3**). Unter diesen drastischen Bedingungen bilden sich auch höherkondensierte Produkte. Die Bildung eines höhergliedrigen Heterocyclus wurde nicht beobachtet.

Die [(2-Aminobenzoyl)amino]alkansäureester (**1**; $R^1 = \text{Alkyl}$) [9] sind leicht aus **2** und einem Aminosäure-ester und die [(2-Aminobenzoyl)amino]alkansäuren (**1**; $R^1 = \text{H}$) [10] aus **2** und einer aliphatischen Aminosäure zugänglich.

Da auf diesem Wege die 4-Oxochinazolin-3-essigsäure-ester **7** nicht zugänglich waren, untersuchten wir die Reaktion von *o*-Aminohippursäure-ethylester (**1**; $n = 1$, $R^1 = \text{Et}$) mit (Chlorformyl)ameisensäure-ethylester in verschiedenen Lösungsmitteln in Gegenwart von Basen. In DMF und CHCl_3 beobachteten wir nur die Bildung von [2-(Ethoxalyl-amino)benzoyl]aminoessigsäure-ethylester (**4**). In siedendem Benzol entstand neben **4** ein grosser Teil an höher kondensierten Produkten. In MeCN (80°) fanden wir, bei Verwendung von 2,5 Äquiv. an ClCOCOOEt und Et_3N , neben 34% an **4** 10% [2-(Ethoxycarbonyl)-3,4-dihydro-4-oxochinazolin-3-yl]essigsäure-ethylester (**7b**). Ester **4** konnte unter H_2O -entziehenden Bedingungen nicht in **7b** übergeführt werden.

Da die Ausbeuten an **3** und **7b** nicht befriedigen, untersuchten wir eine weitere Synthesemöglichkeit durch Substitution am N(3) von 3,4-Dihydro-4-oxochinazolin-2-carbonsäure-estern **6** mit Halogenalkansäuren bzw. deren Estern (*Schema 2*). Verbindung **6** war nicht durch Reaktion von NH_3 mit dem schon erwähnten 4-Oxo-3,1-benzoxazin-2-carbonsäure-ethylester zugänglich. Deshalb synthetisierten wir **6** auf dem schon bekannten Weg aus **5** [2]. Dabei wird das entsprechende Bisoxamid von **5** in unterschiedlichen Anteilen gebildet, von dem **6** sorgfältig abgetrennt werden muss. Durch die Verwendung eines Überschusses an Oxalsäure-diethylester lässt sich der Bisoxamid-Anteil etwas verringern.

Entsprechende Homologe von **6** mit einer Essigsäure-ester oder Propansäure-ester-Gruppe in 2-Stellung durch Reaktion von **5** mit Malonsäure-diethylester bzw. Bernstein-



säure-diethylester konnten ebenfalls nicht erhalten werden, wobei im letzteren Falle auch nicht die entsprechenden Verbindungen **11** (Schema 3) gebildet wurden.

Verbindung **6** setzten wir [11] unter verschiedenen Bedingungen mit Bromessigsäureestern um und erhielten in jedem Falle die [2-(Ethoxycarbonyl)-3,4-dihydro-4-oxochinazolin-3-yl]essigsäure-ester (**7**, Schema 2). Als besonders günstig erwies sich die Überführung von **6** in das Salz mit NaH in DMSO bei Raumtemperatur und die anschliessende Zugabe des Bromessigsäure-esters. DMF und Dimethylacetamid sind ebenfalls geeignet. Die Umsetzung von **6** mit Bromessigsäure-methylester in abs. Aceton in Gegenwart von wasserfreiem K_2CO_3 bei Raumtemperatur führt ebenfalls zur Verbindung **7a**, allerdings bei etwas geringeren Ausbeuten.

Die Reaktion von **6** mit 3-Brompropansäure-ethylester unter diesen Bedingungen (NaH/DMSO) führte nicht zu **3a** (Schema 1); **6** wurde wieder isoliert. Für diese Reaktion sind zwei verschiedene Mechanismen diskutierbar, die nucleophile Substitution des Halogens vom 3-Brompropansäure-ester unter Bildung von **3a** und die Dehydrohalogenierung (vgl. [12]) des 3-Brompropansäure-ethylesters zum Acrylsäure-ethylester und dessen *Michael*-Addition an **6** zu **3a**. Deshalb setzten wir auch Acrylsäure-ethylester selbst mit **6** oder dessen Na-Salz um. Eine *Michael*-Addition des wesentlich reaktiveren Acrylnitrils an **6** konnte ebenfalls nicht erreicht werden. Bei der Reaktion von 4-Chlorbutansäure-ethylester mit **6** wurde nicht **3b** gebildet, sondern **6** unverändert gefunden. Deshalb untersuchten wir [13] auch die Reaktion von 2-Brompropansäure-ethylester und 2-Brombutansäure-ethylester mit **6** bzw. dessen Na-Salz in DMSO. In beiden Fällen erhielten wir ausschliesslich eine Substitution am O-Atom der 4-Carbonyl-Gruppe von **6** zu den 2-[2-(Ethoxycarbonyl)chinazolin-4-yloxy]alkansäure-estern (**8**; Schema 2).

Chinazolin-4(3*H*)-on oder dessen 2-Alkyl-Derivate ergeben mit Halogenalkansäuren und auch deren Estern die N(3)-substituierten Verbindungen [7]. Da mit Bromessigsäureestern eine *N*-Alkylierung, mit anderen ϵ -Halogenalkansäure-estern keine Reaktion und mit länger-kettigen 2-Bromalkansäureestern eine *O*-Alkylierung an **6** stattfindet, scheint dieser Reaktionsverlauf sowohl sterische als auch elektronische Ursachen zu haben.

Zur Unterscheidung der *N*- und *O*-alkylierten Verbindungen **7** und **8** findet man signifikante Unterschiede in den IR-, $^1\text{H-NMR}$ -, $^{13}\text{C-NMR}$ - und den Massenspektren. Da die UV-Absorptionen hauptsächlich durch den heterocyclischen Grundkörper hervorgerufen werden, findet man bei den Verbindungen **6**, **7** und **8** nur sehr geringe Unterschiede. Diese sind sogar mit dem unsubstituierten Chinazolin-4(3*H*)-on vergleichbar.

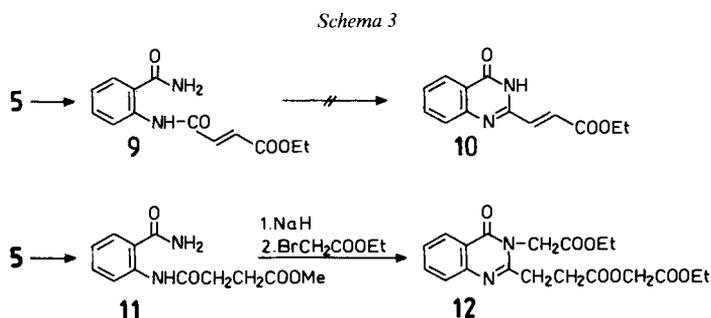
In den IR-Spektren findet man bei **6**, **7** und **8** die CO-Schwingung der (2-COOEt)-Gruppe bei 1740 bis 1730, die der zweiten Estergruppe in **7** und **8** bei 1755 bis 1745 cm^{-1} . Ebenfalls beobachtet man in **7** und **8** eine Bande bei 1580 und 1480 cm^{-1} für den Chinazolinon-Grundkörper. Die Verbindungen **7** zeigen eine Bande bei 1680 für die (4-CO)-Valenzschwingung jedoch keine Absorption bei 1620 cm^{-1} . Bei **3** findet man genau das gegenteilige Verhalten, eine Bande bei 1620 und keine bei 1680 cm^{-1} .

Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren zeigen für die aromatischen Protonen Unterschiede im Verschiebungsmuster. Bei **7** treten die Protonen H-C(6), H-C(7), H-C(8) im Bereich von 7,30–8,00 und bei **8** von 7,70–8,15 ppm auf. Das H-C(5) von **7** erscheint bei 8,20 das von **8** bei 8,33 ppm. Die ($\text{CH}_2\text{-N}(3)$)-Gruppe in **7** findet man als Singulett bei 5,1 ppm in Übereinstimmung mit anderen (3,4-Dihydro-4-oxochinazolin-3-yl)essigsäure-estern [10]. Für eine ($\text{O-CH}_2\text{-CO}$)-Gruppe müsste das Singulett bei 4,5 ppm erscheinen. Das Methinproton in **8** tritt bei 5,6–5,7 ppm auf. Bei einer Substitution am N(3) erscheint dieses Methinproton in vergleichbaren Verbindungen bei 5,51 ppm [10].

Im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von **8a** fehlt am auffälligsten das Signal für die (4-CO)-Funktion und bei 71,4 ppm wird ein Duplett für die (-CHO)-Gruppe beobachtet.

In den MS von **7** und **8** erscheint ein Schlüsselbruchstück bei $[M - 72]^+$ (Abspaltung von C_2H_4 und CO_2). Sowohl **7a** und **7b** zeigen einen intensiven Pik bei $[M - \text{Et}]^+$ (**7a**: m/z 261; **7b**: m/z 275). Basispik in **7** ist bei m/z 203. Bei **8** erfolgt hauptsächlich Abspaltung des *O*-Alkyl-Restes unter H-Transfer (m/z 218) und anschliessendem Verlust von CO_2 und C_2H_4 zum Ion bei m/z 146 (Basispik). Über weitere Fragmentierungen von Chinazolinon-alkansäuren wurde von uns schon berichtet [14].

2-Aminobenzamid ergibt mit einigen Anhydriden bzw. Säurechloriden unter Cyclisierung Chinazolinone [7]. Ausgehend von **5** wollten wir durch Reaktion mit (*E*)-3-(Chlorformyl)-2-propensäure-ethylester bzw. 3-(Chlorformyl)propionsäure-methylester die (*E*)-3-Oxochinazolin-propionsäure-ester **10** (Schema 3) bzw. dessen entsprechende hydrierte Verbindung, erhalten. Die Umsetzung mit **5** führte aber nicht zu den Chinazolinonen sondern nur zu den entsprechenden Amiden **9** bzw. **11**. Verbindung **9** konnte weder durch Erhitzen noch unter H_2O -entziehenden Bedingungen in **10** übergeführt werden.



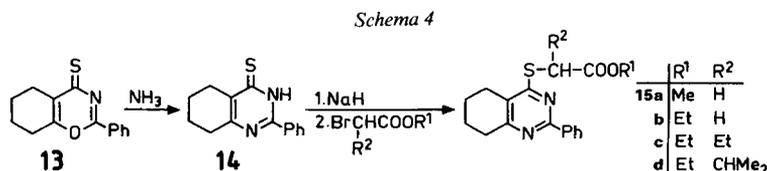
Den 3-[*N*-(2-Carbamoylphenyl)carbamoyl]propionsäure-methylester (**11**) setzten wir [15] mit jeweils 2 Äquiv. NaH und anschliessend mit Bromessigsäure-ethylester um und erhielten den {3-[3-(Ethoxycarbonylmethyl)-3,4-dihydro-4-oxochinazolin-2-yl]propionyloxy}essigsäure-ethylester (**12**) in 22% Ausbeute. Ester **12** wurde durch präparative Schichtchromatografie von den nicht identifizierten höherkondensierten Produkten abgetrennt. Bei der Bildung von **12** findet neben einer *N*-Alkylierung durch den Bromessigsäure-ethylester die Cyclisierung von **11** unter H_2O -Eliminierung statt. Da mit NaH das Na-Salz von **11** gebildet wurde, muss aus dem entsprechenden Methylester das Carboxylat-Anion entstanden sein, das mit einem weiteren Äquiv. **12** ergab.

Von *Essaway et al.* [16] wurde durch Reaktion der 3,4-Dihydro-4-oxochinazolin-2-propionsäure mit Chloressigsäure-ethylester der {3-[4-(Ethoxycarbonylmethoxy)chinazo-

lin-2-yl]propionyloxy)essigsäure-ethylester erhalten. Hier findet eine *O*-Alkylierung des Chinazolinons statt.

Bei der Bildung von **12** kann die *N*-Alkylierung mit Bromessigsäure-ethylester an der NH₂-Gruppe von **11** stattfinden oder nach der Cyclisierung von **11** zum entsprechenden Chinazolinon an dessen N(3)-Atom. Im letzteren Falle würde dies aber dem von *Essaway et al.* [16] gefundenen Verlauf (*O*-Alkylierung) widersprechen.

5,6,7,8-Tetrahydro-2-phenyl-4*H*-1,3-benzoxazin-4-thion (**13**) wurde von *Carney et al.* [17] aus Morpholinocyclohexen durch Reaktion mit Benzoylisothiocyanat erhalten. Durch Reaktion mit verschiedenen primären Aminen entstanden die entsprechenden 1-substituierten 5,6,7,8-Tetrahydro-2-phenylchinazolin-4-thione. Wir versuchten, diese Reaktion von **13** mit Aminosäuren und Aminosäure-estern durchzuführen, um die entsprechenden (1,4,5,6,7,8-Hexahydro-2-phenyl-4-thioxochinazolin-1-yl)alkansäuren bzw.



deren Ester zu erhalten. Unter verschiedenen Bedingungen konnten wir keine Reaktion mit **13** erreichen. Mit NH₃ erhält man aus **13** in guten Ausbeuten [17] 5,6,7,8-Tetrahydro-2-phenylchinazolin-4(3*H*)-thion (**14**). Wir setzten **14** mit NaH und anschliessend mit Bromalkansäure-estern um und erhielten ausschliesslich eine Substitution am S-Atom unter Bildung der 2-(5,6,7,8-Tetrahydro-2-phenylchinazolin-4-ylthio)alkansäure-ester (**15**; *Schema 4*) [18]. Verbindung **15b** setzten wir ausserdem noch mit Hydrazin-hydrat um und erhielten das (5,6,7,8-Tetrahydro-2-phenylchinazolin-4-ylthio)essigsäure-hydrazid.

Die Verbindungen **14** und **15** zeigen unter den von *Gottstein et al.* [19] beschriebenen Testbedingungen bei Konzentrationsabstufungen bis 2,5 µg eine ausgezeichnete Fungitoxizität gegenüber *Cladosporium cucumerinum* ELL. et ARTH.

Experimenteller Teil

Allgemeines: Für säulenchromatografische Trennungen wurde Kieselgel 40 (*Merck*, Korngrösse 0,063–0,2 mm) verwendet. Schmp.: Heitzschmikroskop nach *Boëtius*. UV (λ_{\max} [nm] (log ϵ)): in MeOH an dem *Zeiss*-Spektrometer *Specord*. IR (cm⁻¹): in KBr an dem *Zeiss*-Spektrometer *Specord-75-IR*. ¹H-NMR: in CDCl₃; 100-MHz *Varian-HA-100* Gerät, Hexamethyldisiloxan; 200-MHz *Bruker WP 200* Gerät, TMS; δ in ppm, *J* in Hz. ¹³C-NMR: *Varian XL-100-12*; 50,3 MHz in CDCl₃. MS: mit dem Massenspektrographen des Forschungsinstitutes *Manfred v. Ardenne*, Angaben in *m/z* (rel. %).

Herstellung von 1. o-Aminohippursäure-ethylester (**1**; R¹ = Et, n = 1) wurde aus **2** und Glycinester nach [9] hergestellt. Die Herstellung von *N*-(2-Aminobenzoyl)aminosäuren (**1**; R¹ = H) erfolgte aus **2** und der entsprechenden Aminosäure nach [10].

2-(Ethoxycarbonyl)-3,4-dihydro-4-oxochinazolin-3-yl]alkansäure-ester **3. 3-[(2-Aminobenzoyl)amino]propanensäure** (**1**; R¹ = H, n = 2; 10 mmol) wird mit Oxalsäure-diethylester (20 ml) 4 h auf 140° erhitzt bzw. *4-[(2-Aminobenzoyl)amino]butansäure* (**1**; R¹ = H, n = 3; 10 mmol) wird mit Oxalsäure-diethylester (25 ml) 2 h unter Rückfluss erhitzt. Der Oxalsäure-ester wird i. V. abdestilliert und der Rückstand an 150 g Kieselgel **40** chromatographiert (Elution mit CHCl₃, dem steigende Mengen an MeOH zugegeben werden).

3-[2-(Ethoxycarbonyl)-3,4-dihydro-4-oxochinazolin-3-yl]propionsäure-ethylester (**3a**). Ausbeute: 25% (bezogen auf **2**). Schmp. 51°–53°. R_f 0,58 (Benzol/Aceton 3:1). IR (Film): 1745–1730, 1695–1675, 1600, 1460. $^1\text{H-NMR}$: 1,16 (*t*, $J = 6, 3$ H); 1,40 (*t*, $J = 6, 3$ H); 2,83 (*t*, $J = 7, 2$ H); 4,09 (*q*, $J = 6, 2$ H); 4,34 (*t*, $J = 7, 2$ H); 4,46 (*q*, $J = 6, 2$ H); 7,35–7,74 (*m*, 3 H); 8,21 (*d*, 1 H). MS: 318 (81, M^+), 289 (92), 273 (41), 245 (30), 217 (98), 199 (32), 173 (60), 163 (74), 146 (100), 119 (54).

4-[2-(Ethoxycarbonyl)-3,4-dihydro-4-oxochinazolin-3-yl]buttersäure-ethylester (**3b**). Öl; Ausbeute: 24% (bezogen auf **2**). R_f 0,55 (Benzol/Aceton 3:1). IR (Film): 1755, 1745–1730, 1695–1680, 1600, 1465. $^1\text{H-NMR}$: 1,19 (*t*, $J = 6, 3$ H); 1,41 (*t*, $J = 6, 3$ H); 1,85–2,21 (*m*, 2 H); 2,36 (*t*, $J = 6, 2$ H); 4,07 (*q*, $J = 6, 2$ H); 4,20 (*t*, $J = 6, 2$ H); 4,47 (*q*, $J = 6, 2$ H); 7,31–7,74 (*m*, 3 H); 8,19 (*d*, 1 H). MS: 332 (23, M^+), 303 (56), 287 (22), 259 (27), 245 (12), 219 (14), 185 (7), 173 (18), 160 (18), 146 (100), 119 (11).

Umsetzung von **1** mit (Chlorformyl)ameisensäure-ester. Zu einer Lsg. von 10 mmol **1** ($R^1 = \text{Et}$, $n = 1$) in abs. MeCN (30 ml) werden bei 10° Et₃N (1,38 ml, 10 mmol) und anschliessend (Chlorformyl)ameisensäure-ethylester (1,11 ml, 25 mmol) gegeben. Es wird langsam (1 h) bis auf 80° erwärmt und noch 30 min bei dieser Temp. belassen. I. V. wird eingeeengt und der Rückstand an 120 g Kieselgel 40 chromatographiert (CHCl₃); 0,3 g (1 mmol); 10% bezogen auf **2**) **7b** (R_f 0,66) und 1,1 g (3,4 mmol; 34% bezogen auf **2**) **4** (R_f 0,47; Benzol/Aceton 3:1).

[2-(Ethoxyalylamino)benzoyl]aminoessigsäure-ethylester (**4**). Ausbeute: 34% (bezogen auf **2**). Schmp. 80°–81°. IR: 3380, 3160, 3060, 1740, 1690, 1600–1590, 1520 (br). MS: 322 (9, M^+), 277 (3), 249 (77), 220 (7), 203 (21), 175 (12), 146 (100), 120 (7).

3,4-Dihydro-4-oxochinazolin-2-carbonsäure-ethylester (**6**) (vgl. auch [2]). 2-Aminobenzamid (**5**) (13,6 g, 0,1 mol) und Oxalsäure-diethylester (27,1 ml, 0,2 mol) werden unter Rühren 6 h auf 170–180° erhitzt. Nach dem Erkalten wird der feste Rückstand in EtOH (300 ml) aufgekocht und filtriert. Das aus dem Filtrat ausfallende Produkt wird abgesaugt, mit EtOH gewaschen und wiederholt aus EtOH umkristallisiert: 15,3 g (0,07 mol; 70%) **6**. Schmp. 184°–185°. UV: 297 (3,97), 230 (4,29), 204 (4,43). IR: 3180, 3075, 1730, 1680, 1605, 1310. $^1\text{H-NMR}$: 1,45 (*t*, $J = 7, 3$ H); 4,61 (*q*, $J = 7, 2$ H); 7,40–8,25 (*m*, 4 H). MS: 218 (60, M^+), 174 (4), 146 (100), 119 (89), 90 (5).

[2-(Ethoxycarbonyl)-3,4-dihydro-4-oxochinazolin-3-yl]essigsäure-ester **7**. Methode A. Zu einer Lsg. von **6** (1,64 g, 7,5 mmol) in abs. DMSO (15 ml) werden unter Rühren NaH (180 mg, 7,5 mmol) gegeben. Nach Beendigung der H₂-Entwicklung (1 h) werden 7,5 mmol des Bromessigsäure-esters zugetropft und weitere 5 h gerührt. Es wird auf Eis gegossen, 2 h bei 0° stehengelassen, abgesaugt und mit H₂O gewaschen. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (Kieselgel 40; CHCl₃) gereinigt.

Methode B. Zu einer Mischung von **6** (414 mg; 1,9 mmol), K₂CO₃ (getrocknet; 387 mg, 2,8 mmol) und abs. Aceton (40 ml) werden nach 1 h Rühren Bromessigsäure-methylester (430 mg, 2,8 mmol) getropft. Nach weiteren 5 h Rühren wird das Aceton i. V. abdestilliert, der Rückstand mit H₂O versetzt und mit CHCl₃ extrahiert. Nach Abdampfen des CHCl₃ wird umkristallisiert: 250 mg (0,86 mmol; 45%) **7a**.

[2-(Ethoxycarbonyl)-3,4-dihydro-4-oxochinazolin-3-yl]essigsäure-methylester (**7a**). Ausbeute: 10% (bezogen auf **2**); 48% (Methode A); 45% (Methode B). Schmp. 68°–70°. UV: 285 (3,81), 228 (4,29), 204 (4,32). IR: 1745, 1730, 1680, 1590, 1470. $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz): 1,45 (*t*, $J = 7, 3$ H); 3,79 (*s*, 3 H); 4,48 (*q*, $J = 7, 2$ H); 5,17 (*s*, 2 H); 7,55–7,88 (*m*, 3 H); 8,33 (*d*, 1 H). $^{13}\text{C-NMR}$: 13,9 (*q*); 45,1 (*t*); 52,6 (*q*); 63,4 (*t*); 121,6 (*s*); 127,2 (*d*); 128,5 (*d*); 128,9 (*d*); 134,8 (*d*); 144,7 (*s*); 145,9 (*s*); 161,1 (*s*); 161,3 (*s*); 168,2 (*s*). MS: 290 (43, M^+), 261 (49), 218 (26), 203 (100), 175 (77), 159 (36), 146 (45), 145 (48), 130 (49), 119 (16).

[2-(Ethoxycarbonyl)-3,4-dihydro-4-oxochinazolin-3-yl]essigsäure-ethylester (**7b**). Ausbeute: 45% (Methode A). Schmp. 85°–87°. IR: 1750, 1735, 1680, 1595, 1470, 1220. $^1\text{H-NMR}$: 1,22 (*t*, $J = 8, 3$ H); 1,40 (*t*, $J = 7, 3$ H); 4,20 (*q*, $J = 8, 2$ H); 4,39 (*q*, $J = 7, 2$ H); 5,08 (*s*, 2 H); 7,30–7,90 (*s*, 3 H); 8,20 (*d*, $J = 8, 1$ H). MS: 304 (66, M^+), 275 (57), 259 (21), 247 (16), 232 (22), 203 (100), 175 (77), 159 (29), 146 (52), 145 (50), 130 (42), 119 (21).

[2-(Ethoxycarbonyl)chinazolin-4-yloxy]alkansäure-ester **8**. Nach Methode A werden 1,36 g (7,5 mmol) 2-Brompropionsäure-ethylester bzw. 1,46 g 2-Brombutansäure-ethylester mit **6** umgesetzt.

2-[2-(Ethoxycarbonyl)chinazolin-4-yloxy]propionsäure-ethylester (**8a**). Ausbeute: 63%. Schmp. 65°–66°. UV: 283 (3,86), 228 (4,47), 205 (4,36). IR: 1755, 1740, 1620, 1495, 1245, 1195. $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz): 1,28 (*t*, $J = 7, 3$ H); 1,46 (*t*, $J = 7, 3$ H); 1,78 (*d*, $J = 7, 3$ H); 4,26 (*q*, $J = 7, 2$ H); 4,52 (*q*, $J = 7, 2$ H); 5,75 (*q*, $J = 7, 1$ H); 7,65–8,25 (*m*, 3 H); 8,32 (*d*, 1 H). $^{13}\text{C-NMR}$: 14,1 (*q*); 14,2 (*q*); 17,2 (*q*); 61,3 (*t*); 62,3 (*t*); 71,4 (*d*); 116,3 (*s*); 123,6 (*d*); 128,8 (*d*); 128,9 (*d*); 134,3 (*d*); 151,1 (*s*); 151,9 (*s*); 163,7 (*s*); 166,5 (*s*); 170,8 (*s*). MS: 318 (49, M^+), 289 (31), 273 (20), 246 (52), 219 (74), 218 (65), 202 (40), 173 (48), 146 (100), 129 (59), 119 (54).

2-[2-(Ethoxycarbonyl)chinazolin-4-yloxy]buttersäure-ethylester (**8b**). Ausbeute: 41%. Schmp. 39°–41°. UV: 284 (3,83), 227 (4,48), 205 (4,33). IR: 1755, 1740, 1620, 1575, 1495, 1245, 1205. $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz): 1,19 (*t*, $J = 8, 3$ H); 1,28 (*t*, $J = 8, 3$ H); 1,47 (*t*, $J = 8, 3$ H); 2,19 (*dq*, $J = 7, 2$ H); 4,27 (*q*, $J = 8, 2$ H); 4,52 (*q*, $J = 8, 2$ H); 5,59 (*t*, $J = 7, 1$ H); 7,65–8,22 (*m*, 3 H); 8,33 (*d*, 1 H). MS: 333 (22, $[M + 1]^+$), 332 (17, M^+), 317 (13), 303 (10), 287 (28), 243 (17), 259 (41), 219 (64), 218 (80), 202 (33), 187 (41), 174 (28), 158 (22), 146 (100), 129 (51), 119 (64).

Umsetzung von **5** mit (Chlorformyl)estern. Zu einer Lsg. von **5** (1,36 g, 10 mmol) und 4-(Dimethylamino)pyridin (100 mg) in abs. Pyridin (30 ml) werden unter Rühren (*E*)-3-(Chlorformyl)-2-propensäure-ethylester (3,25 g, 20 mmol) bzw. 3-(Chlorformyl)propionsäure-methylester (3,01 g, 20 mmol) gegeben. Nach ca. 30 min wird das Pyridin i. V. abdestilliert, der Rückstand mit H₂O gewaschen und säulenchromatographisch (Kieselgel 40, CHCl₃) gereinigt: 0,55 g (2,1 mmol; 21%) **9** bzw. 0,55 g (2,2 mmol; 22%) **11**.

3-[N-(2-Carbamoylphenyl)carbamoyl-2-propensäure-ethylester (**9**). Schmp. 148°–150°. IR: 3395, 3170, 1730, 1675, 1625, 1600, 1295, 1200, 1160. ¹H-NMR (200 MHz): 1,32 (*t*, *J* = 7, 3 H); 4,29 (*q*, *J* = 7, 2 H); 5,90 (*br. s*, 1 H); 6,30 (*br. s*, 1 H); 6,85 (*d*, *J* = 15,4, 1 H); 7,07 (*d*, *J* = 15,4, 1 H); 7,10–7,55 (*m*, 3 H); 8,72 (*d*, 1 H); 11,74 (*s*, 1 H). MS: 262 (81, M⁺), 244 (42), 216 (57), 199 (28), 188 (75), 147 (100), 119 (98).

3-[N-(2-Carbamoylphenyl)carbamoyl]propionsäure-methylester (**11**). Schmp. 127°–129°. IR: 3370, 3180, 1745, 1665, 1620, 1590, 1210, 1170. ¹H-NMR (200 MHz): 2,77 (*s*, 4 H); 3,71 (*s*, 3 H); 5,79 (*br. s*, 1 H); 6,15 (*br. s*, 1 H); 7,07–7,52 (*m*, 3 H); 8,60 (*d*, 1 H); 11,22 (*s*, 1 H). MS: 250 (26, M⁺), 232 (5), 219 (6), 206 (5), 202 (10), 173 (28), 178 (7), 146 (19), 136 (100), 119 (77).

{3-[3-(Ethoxycarbonylmethyl-3,4-dihydro-4-oxochinazolin-2-yl)propionyloxy]essigsäure-ethylester (**12**). Zu einer Lsg. von **11** (215 mg; 0,86 mmol) in abs. DMSO (10 ml) werden unter Rühren NaH (41 mg, 1,72 mmol) gegeben. Nach Beendigung der H₂-Entwicklung wird Bromessigsäure-methylester (287 mg, 1,72 mmol) zugegeben. Nach weiteren 5 h Rühren wird auf Eis gegossen, abgesaugt und durch präp. Schichtchromatographie gereinigt: 74 mg (0,19 mmol; 22%) **12**. Schmp. 95°–97°. IR: 1750, 1745, 1680, 1600, 1210, 1165. ¹H-NMR (200 MHz): 1,25 (*t*, *J* = 7, 3 H); 1,28 (*t*, *J* = 7, 3 H); 3,04 (*t*, 2 H); 3,05 (*t*, 2 H); 4,22 (*q*, 4 H); 4,63 (*s*, 2 H); 4,90 (*s*, 2 H); 7,35–7,81 (*m*, 3 H); 8,21 (*d*, 1 H). MS: 390 (43, M⁺), 345 (17), 318 (8), 303 (11), 287 (26), 259 (100), 231 (27), 213 (17), 199 (16), 185 (26).

5,6,7,8-Tetrahydro-2-phenylchinazolin-4(3H)-thion (**14**). **14** wurde nach [17] hergestellt. Ausbeute: 80%. Schmp. 202°. IR: 3145, 3065, 1580, 1540, 1240. ¹H-NMR (200 MHz): 1,65–2,05 (*m*, 4 H); 2,60–2,98 (*m*, 4 H); 7,40–8,10 (*m*, 5 H); 11,42 (*br. s*, 1 H). MS: 242 (100, M⁺), 241 (54), 227 (37), 209 (28), 138 (14), 121 (13), 105 (34), 104 (33).

2-(5,6,7,8-Tetrahydro-2-phenylchinazolin-4-ylthio)alkansäure-ester **15**. Thion **14** (242 mg, 1 mmol), NaH (24 mg, 1 mmol) und 1 mmol des 2-Brom-alkansäure-esters werden entsprechend *Methode A* in abs. DMSO (10 ml) umgesetzt.

(5,6,7,8-Tetrahydro-2-phenylchinazolin-4-ylthio)essigsäure-methylester (**15a**). Ausbeute: 54%. Schmp. 91°–94°. IR: 2940, 1745, 1540 (*br.*), 1155. ¹H-NMR (200 MHz): 1,80–1,98 (*m*, 4 H); 2,50–2,68 (*m*, 2 H); 2,80–2,95 (*m*, 2 H); 3,75 (*s*, 3 H); 4,03 (*s*, 2 H); 7,40–7,53 (*m*, 3 H); 8,32–8,45 (*m*, 2 H). MS: 314 (51, M⁺), 281 (77), 249 (61), 241 (100), 209 (9), 207 (14), 182 (10), 138 (13), 121 (9), 104 (21).

(5,6,7,8-Tetrahydro-2-phenylchinazolin-4-ylthio)essigsäure-ethylester (**15b**). Ausbeute: 72%. Schmp. 49°–51°. IR: 3060, 1745, 1570, 1545, 1540, 1290, 1150. MS: 328 (37, M⁺), 295 (60), 255 (32), 249 (54), 242 (85), 241 (100), 227 (25), 209 (31), 138 (31), 104 (67).

2-(5,6,7,8-Tetrahydro-2-phenylchinazolin-4-ylthio)buttersäure-ethylester (**15c**). Ausbeute: 65%. Schmp. 78°–80°. IR: 3055, 1740, 1540, 1290, 1150. MS: 356 (50, M⁺), 341 (17), 323 (42), 311 (17), 295 (23), 283 (23), 277 (15), 267 (11), 242 (100), 241 (92), 227 (30), 209 (34), 138 (11), 121 (7), 104 (29).

2-(5,6,7,8-Tetrahydro-2-phenylchinazolin-4-ylthio)-3-methylbuttersäure-ethylester (**15d**). Ausbeute: 63%. Schmp. 51°–54°. IR: 3060, 1740, 1545, 1540, 1150. MS: 370 (7, M⁺), 341 (33), 309 (40), 297 (17), 281 (31), 242 (100), 241 (87), 227 (40), 209 (45), 182 (9), 167 (11), 149 (20), 138 (18), 104 (42).

(5,6,7,8-Tetrahydro-2-phenylchinazolin-4-ylthio)essigsäure-hydrazid (**16**). Zu einer Lösung von **15b** (100 mg, 0,3 mmol) in EtOH (10 ml) werden unter Rühren 72%iges Hydrazin-hydrat (2 ml) gegeben. Es wird 5 h unter Rückfluss erhitzt, abgesaugt und aus EtOH umkristallisiert: 57 mg (0,18 mmol; 60%) Hydrazid. Schmp. 196°–198°. IR: 3310, 3060, 1665, 1545, 1540, 1300. MS: 314 (83, M⁺), 283 (100), 255 (64), 242 (94), 241 (71), 227 (52), 209 (62), 182 (15), 138 (16), 104 (44).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] M. Süsse, S. Johne, *J. Prakt. Chem.*, im Druck.
- [2] B. R. Baker, P. I. Almaula, *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 4672.
- [3] S. Nakanishi, St. S. Masset, *Org. Prep. Proc. Int.* **1980**, 12, 219.
- [4] M. Süsse, S. Johne, *J. Prakt. Chem.* **1984**, 326, 1027.
- [5] G. M. Coppola, *Synthesis* **1980**, 505.
- [6] D. H. Kim, *J. Heterocycl. Chem.* **1975**, 12, 1323.
- [7] W. L. F. Armarego, 'The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Fused Pyrimidines', Part I: Quinazolines, New York–London–Sydney, 1967.
- [8] M. T. Bogert, P. A. Gortner, *J. Am. Chem. Soc.* **1910**, 32, 119.
- [9] S. Johne, B. Jung, *Pharmazie* **1978**, 33, 299.
- [10] M. Süsse, S. Johne, *Helv. Chim. Acta* **1985**, 68, 892.
- [11] M. Süsse, F. Adler, S. Johne, **1984**, DDR-Pat. 232041.
- [12] W. Pritzkow, *Z. Chem.* **1970**, 10, 330.
- [13] M. Süsse, F. Adler, S. Johne, **1984**, DDR-Pat. 232700.
- [14] J. Schmidt, M. Süsse, S. Johne, *Org. Mass. Spectrom.* **1985**, 20, 184.
- [15] M. Süsse, F. Adler, S. Johne, **1984**, DDR-Pat. 232042.
- [16] A. Essaway, M. A. El-Hashash, A. M. El-Gendy, M. M. M. Hamad, *Indian J. Chem., Sect. B* **1982**, 21, 593.
- [17] R. W. J. Carney, J. Wojtkunsky, C. De Stevens, *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 2887.
- [18] F. Adler, M. Süsse, S. Johne, A. Schaks, **1984**, DDR-WP C 07 D 271 497 4.
- [19] D. Gottstein, D. Gross, H. Lehmann, *Arch. Phytopathol. Pflanzenschutz* **1984**, 20, 111.