

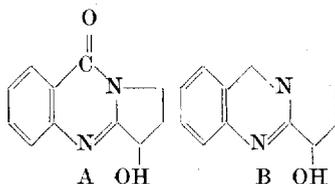
Über die Umsetzung von Chinazolon-(4)-derivaten mit Alkylenoxiden

VON JOSEF KLOSA

Inhaltsübersicht

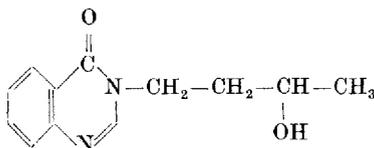
Chinazolon-(4) und seine in 2-Stellung substituierte Derivate setzen sich mit Alkylenoxiden zu β -Hydroxyalkyl-chinazolon-(4)-derivaten um.

Vasicin^(B) ist ein Alkaloid des mexikanischen Drachenblutbaumes¹⁾. Seine Synthese ist bekannt. Durch Oxydation geht Vasicin^(B) in Vasicinon^(A) über, welches nachfolgende Konstitution besitzt²⁻⁵⁾



Hier ist ein Fünfring an den Chinazolon-(4)-Ring so angegliedert, daß ein N beiden Ringen gemeinsam ist. Dieses Vasicinon entfaltet nun eine ausgezeichnete bronchodilatorische Wirkung, welche lange anhält, während Vasicin unwirksam ist.

Betrachten wir nun die Konstitution des Vasicinons, so können wir den Fünfring wie folgt aufschlagen:



¹⁾ D. HOOPER, Pharm. J. **18**, 841 (1888).

²⁾ J. N. SEN u. T. P. GHOSHE, J. Indian chem. Soc. **1**, 315 (1924).

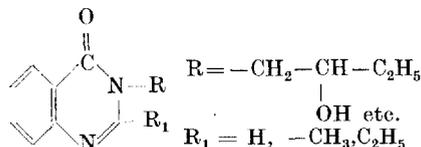
³⁾ N. R. CHOPRA u. S. GHOSH, Indian. Med. Gaz. **60**, 354 (1925); Indian J. Med. Res. **13**, 205 (1925).

⁴⁾ D. R. MEHTA, J. S. NARAVANE u. R. M. DESAI, J. organ. Chem. **28**, 445 (1963).

⁵⁾ R. C. MORRIS, W. E. HANFORD u. R. A. ADAMS, J. Amer. chem. Soc. **57**, 951 (1935.)

Es war nun interessant, die obige Verbindung als Modellsubstanz für die Synthese ähnlicher Körper zu betrachten, also solcher, welche eine Hydroxygruppe an einer in 3-Stellung angebrachten Alkylgruppe besitzen.

Durch Kochen von Chinazolon-(4) mit Butylenoxid (I, V) und einer Reihe anderer Alkylenoxiden, wie Propylenoxid (III), Epichlorhydrin (XII, XIII) und Styroloxid (VII) schließlich auch solcher, wie 3-Butandioldiglycidäther (XIV—XVIII) könnten in 3-Stellung durch Hydroxyalkyle substituierte Chinazolon-(4)-derivate erhalten werden.



Dagegen war es nicht möglich, Chinazolon-(4) mit Propiolactonen oder Butyrolactonen zur Umsetzung zu bringen.

Durch Thionylchlorid ließ sich die Hydroxygruppe durch Chlor ersetzen (II, IV, VI, VIII, X).

Die erhaltenen neuen Hydroxy- bzw. Chlor-alkylchinazolone-(4) (I, II—XII) wurden pharmakologisch untersucht. Sie zeigten zwar im Tierversuche eine bronchospasmolytische Wirkung, diese war jedoch viel geringer als diejenige der Ephedrin- oder Aludrinreihe. Im Vergleich zu letzteren ist allerdings die sedative Wirkung erwähnenswert, zumal Substanzen mit gleichzeitiger bronchodilatatorischer und sedativer wie beruhigender Wirkung noch nicht aufgebaut worden sind. Die erhaltenen Verbindungen sind in Wasser gut löslich und zeigen eine bemerkenswert geringe Toxizität. DL₅₀ oral bei 1,5 bis 2 g/kg Maus.

Beschreibung der Versuche

2-(β-Oxy-butyl)-chinazolon-(4) (I)

29,2 g Chinazolon-(4) wurden in 200 ml Isopropanol (96proz.) suspendiert. Daraufhin wurden 16 ml Butylenoxid und 1 ml Pyridin zugefügt und das Ganze 5–6 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Chinazolon-(4) ging langsam in Lösung. Die Lösung färbte sich im Laufe des Kochens brann. Nach Beendigung der Kochzeit wurde Isopropanol auf dem Dampfbaude im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand stellte ein braunes, dickes Öl dar, welches mit 120 ml heißem Wasser aufgenommen wurde. Nach kurzem Stehen fielen farblose Kristalle aus.

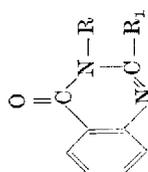
Schmp.: 62–64°C. Ausbeute 34 g.

Diese Kristalle wurden aus wenig heißem Wasser mit Hilfe von Entfärbungskohle umkristallisiert.

Ausbeute 30 g. Schmp.: 64–65°C.

C₁₂H₁₄N₂O₂ (18,22) ber.: C 61,46; H 6,42; N 12,85;
gef.: C 61,32; H 6,39; N 13,00.

Tabelle 1

3-(β -Hydroxy- bzw. Chlor-alkyl)-Chinazolone-(4)

Nr.	R ₁	R	Summenformel	Mol.-Gew.	Analyse in % ber. N gef. N	Schmp. °C HCl	freie Base
III	H	$-\text{CH}_2-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-\text{CH}_3$	$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$	204,1	13,72 13,91	—	60—62 Blättchen
IV	H	$-\text{CH}_2-\underset{\text{Cl}}{\text{CH}}-\text{CH}_3$	$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$	259,1	10,81 11,00 Cl: 27,41 Cl: 27,58	192—196 farblose Nadeln	48—50
V	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$	232,1	12,06 12,11	224—226 farblose Blättchen	48—50 farblose schillernde Blättchen
VI	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2-\underset{\text{Cl}}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$	287,2	9,83 9,97 Cl: 24,81 Cl: 25,00	204—206 farblose Nadeln	166—168 farblose Blättchen
VII	H	$-\text{CH}_2-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$	254,1	11,02 11,21	232—234 Kristallmehl farblos	166—168 farblose Blättchen
VIII	H	$-\text{CH}_2-\underset{\text{Cl}}{\text{CH}}-\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$	309,2	9,06 9,17 Cl: 22,97 Cl: 23,12	198—200 farblose Nadeln	153—155 farblose Blättchen
IX	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$	268,1	10,41 10,52	—	153—155 farblose Blättchen

Tabelle 1 (Fortsetzung)

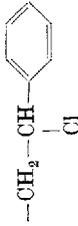
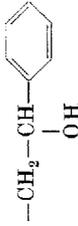
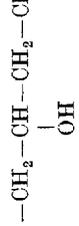
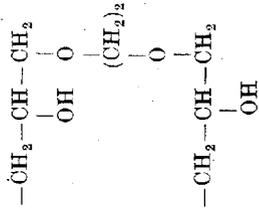
Nr.	R ₁	R	Summenformel	Mol.-Gew.	Analyse in % ber. N	gef. N	Schmp. °C HCl	freie Base
X	-CH ₃		C ₁₆ H ₁₅ ClN ₂ O · HCl	323,2	8,66 Cl: 21,98	8,59 Cl: 22,10	194—196	
XI	-C ₂ H ₅		C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₂	282,22	21,98	22,06	—	144—146 farblose Blättchen
XII	H		C ₁₁ H ₁₁ ClN ₂ O ₂	238,5	11,30	11,39	242—244 farblose Drusen	118—220
XIII	-CH ₃		C ₁₂ H ₁₃ ClN ₂ O ₂	252,6	11,06	11,25	—	112—114
XIV	H		C ₂₃ H ₂₆ N ₂ O ₆ · 2HCl	497,3	11,37 Cl: 14,28	11,37 Cl: 14,39	184—186 körnige farblose Kristalle	Öl

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Nr.	R ₁	R	Summenformel	Mol. Gew.	Analyse im % ber. N Gef. N	Schmp. °C HCl	freie Base
XV	H	$\begin{array}{c} \text{---CH}_2\text{---CH---CH}_2 \\ \qquad \\ \text{OH} \quad \text{O} \\ \\ (\text{CH}_2)_4 \\ \\ \text{O} \\ \\ \text{---CH}_2\text{---CH---CH}_2 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	C ₂₆ H ₃₀ N ₄ O ₆ · 2HCl	525,3	10,65 Cl: 13,54	186—188 farblose Drusen	Öl
XVI	H	$\begin{array}{c} \text{---CH}_2\text{---CH---CH}_2\text{---O---CH}_2 \\ \qquad \qquad \\ \text{OH} \quad \text{CH}_2 \\ \qquad \\ \text{---CH}_2\text{---CH---CH}_2\text{---O---CH} \\ \qquad \\ \text{OH} \quad \text{CH}_3 \end{array}$	C ₂₆ H ₃₀ N ₄ O ₆ · 2HCl	525,3	10,65 Cl: 13,54	196—198 sandiges Kristallmehl	gelbes Öl
XVII	—CH ₃	$\begin{array}{c} \text{---CH}_2\text{---CH---CH}_2\text{---O---CH}_2 \\ \qquad \qquad \\ \text{OH} \quad \text{CH}_2 \\ \qquad \\ \text{---CH}_2\text{---CH---CH}_2\text{---O---CH} \\ \qquad \\ \text{OH} \quad \text{CH}_3 \end{array}$	C ₂₃ H ₃₄ N ₄ O ₆ · 2HCl	553,4	10,11 Cl: 12,81	178—180 kristallisiert sofort	Öl
XVIII	—CH ₃	$\begin{array}{c} \text{---CH}_2\text{---CH---CH}_2\text{---O} \\ \qquad \\ \text{OH} \quad (\text{CH}_2)_2 \\ \\ \text{---CH}_2\text{---CH---CH}_2\text{---O} \\ \\ \text{OH} \end{array}$	C ₂₆ H ₃₀ N ₄ O ₆ · 2HCl	525,3	10,65 Cl: 13,54	238—240 farbloses Kristallmehl	Öl

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Nr.	R ₁	R	Summenformel	Mol. Gew.	Analyse in % ber. N gef. N	Schmp.:°C HCl	freie Base
XIX	H	$ \begin{array}{c} \text{--CH}_2\text{--CH--CH}_2\text{--O} \\ \\ \text{OH} \\ \text{CH}_3\text{--(CH}_2\text{)}_{10}\text{--CH}_2 \\ \\ \text{--CH}_2\text{--CH--CH}_2\text{--O} \\ \\ \text{OH} \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{(CH}_2\text{)}_{10} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} $	C ₂₃ H ₃₄ N ₂ O ₃	384,2	7,29 7,41	124–126 farblose Nadeln	62–64 farblose Blättchen
XX	–CH ₃	$ \begin{array}{c} \text{--CH}_2\text{--CH--CH}_2\text{--O} \\ \\ \text{OH} \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{(CH}_2\text{)}_{10} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} $	C ₂₄ H ₃₆ N ₂ O ₃	398,3	7,03 7,11	118–120 farblose Nadeln	40–42 farblose Blättchen

Salzsaure Salze: Diese werden erhalten durch Lösen der Basen in wenig Methanol, Zusatz alkoholischer Salzsäure und Fällen mit Äther, Farblose Nadeln, die aus Alkohol oder Aceton umkristallisiert werden.

Schmp.: 208—210°C, sehr leicht löslich in Wasser.

3-(β -Chlor-butyl)-chinazolon-(4) (II)

30 g I wurden portionsweise in eine Lösung von 50 ml Thionylchlorid in 200 ml wasserfreiem Benzol eingetragen. Es trat Erwärmung und Entwicklung von Chlorwasserstoffsäure ein.

Nachdem das Reaktionsgut 20 Minuten sich selbst überlassen wurde, wurde es noch 15 Minuten auf dem Wasserbade erwärmt und sodann erneute zwei Stunden sich selbst überlassen. Es wurde mit 1 Liter Äther verdünnt und kristallisieren gelassen, wobei farblose Nadeln ausfielen; diese wurden zuerst mit Isopropanol kurz aufgeköcht, sodann durch Lösen in Methanol und Zusatz von Äther gereinigt. Schmp.: 204—206°C.

$C_{12}H_{13}ClN_2O \cdot HCl$ (273,1) ber.: C 52,74; H 5,13; N 10,26; Cl 26,01;
gef.: C 52,79; H 5,09; N 10,38; Cl 26,23.

Sehr leicht löslich in Wasser, gut löslich in Alkoholen, unlöslich in Äther. III bis XX zeigen eine ähnliche Löslichkeit. Die Isolierung von XIV bis XVIII erfolgt am besten über die Hydrochloride. Es wurde nach Beendigung der Umsetzung alkoholische Chlorwasserstoffsäurelösung bis pH 5—6 dem Reaktionsgute beigegeben, wonach die Hydrochloride ausfielen, die durch Lösen in Alkohol und Zusatz von Äther gereinigt wurde.

Tab. 1 gibt die Eigenschaften der neuen Chinazolon-(4)-derivate an.

Berlin-Zehlendorf, Privatlabor, Jänickestr. 13.

Bei der Redaktion eingegangen am 19. Oktober 1964.