

Synthese von Amidin in der Chinazolon-Reihe

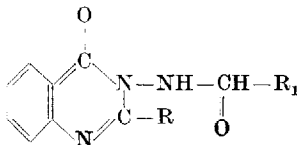
Von JOSEF KLOSA

Inhaltsübersicht

Es wird eine Reihe neuer Amide aus 3-Amino-chinazolon-(4) sowie seiner Derivate und Carbonsäuren bei Gegenwart von Phosphoroxychlorid beschrieben. Für die Herstellung von 2-Methyl-3-amino-chinazolon-(4) wird eine neue und einfache Synthese angegeben.

Einige wenige Amide des 3-Amino-chinazolon-(4), sowie des 2-Methyl-3-amino-chinazolon-(4) (II) sind bekannt¹⁾. Die Synthese dieser geht gewöhnlich von geeigneten N-Acyl-anthranilsäure-hydraziden aus, welche wiederum aus N-Acylanthranilsäure-alkylestern durch Umsatz mit Hydrazinhydrat zugänglich sind. Die N-Acyl-anthranilsäurehydrazide werden auf Temperaturen von 180–200 °C erhitzt, wobei sie unter Wasseraustritt 3-Acylamino-chinazolon-(4) ergeben²⁾³⁾. I stellten wir nach bekannten Verfahren durch Erhitzen von Anthranilsäurehydrazid mit Formamid her. II wurde in ausgezeichneten Ausbeuten direkt aus Anthranilsäure erhalten. Anthranilsäure wurde zuerst mit Essigsäureanhydrid 2–3 Stunden gekocht und das Reaktionsgut mit Hydrazinhydrat versetzt, wobei sich II in 80proz. Ausbeute ausschied.

I und II wurden nun mit verschiedenen Carbonsäuren bei Gegenwart von Phosphoroxychlorid in Toluol umgesetzt (Methode A), wobei sich Amide in 60–80proz. Ausbeuten bildeten.



Als Carbonsäuren verwendeten wir hauptsächlich Pyridincarbonsäuren, weil die Pyridincarbonsäureamide gut kristallisierende Hydrochloride liefern, die in Wasser gut löslich sind.

¹⁾ H. HELLER, Ber. dtsch. chem. Ges. **48**, 1191 (1915).

²⁾ B. THODE, J. prakt. Chem. (2), **69**, 100 (1904).

³⁾ H. HELLER, J. prakt. Chem. (2) **111**, 41 (1925).

Nach einer weiteren neuen Verfahrensmethode setzten wir Anthranilsäurehydrazid mit Aryl- und Pyridincarbonsäuren in Toluol und Benzol bei Gegenwart einer tertiären Base, wie Triäthylamin um und erhielten ebenso in guten Ausbeuten Amide (Methode B).

Durch einstündiges Kochen mit 2n-Schwefelsäure wurden die Amide in Aminochinazolone und Carbonsäuren gespalten.

Es ist bemerkenswert, daß es uns weder I noch II gelang, mit Alkylenoxyden von Äthylenoxyd, Propylenoxyd, Butylenoxyd, Styroloxyd, u. ä. zur Umsetzung zu bringen. Es resultierten stets die unangegriffenen Amine I und II. Auch mit Kaliumcyanat gelang uns keine Umsetzung.

Die neuen Amide (III und IV) wurden orientierend pharmakologisch geprüft. Obwohl diese sehr wenig giftig waren (DL_{50} bei allen über 1500 bis 2000 mg/kg oral), zeigten sie keine sedative Wirkung, sondern das Vergiftungsbild war durch zentrale Krämpfe und Erregungen gekennzeichnet. Dagegen zeichnete sich 2-Methyl-3-(Pyridin-3-carbonsäure-amido)-chinazolon-(4) (III) durch starke muskelrelaxierende Wirkung, sowie eine beruhigende Wirkung im Tierversuche bereits in Dosen von 25 mg/kg oral aus.

Die Tiere (Mäuse und Ratten) waren benommen, zeigten bei Reizung keine Kampf- oder Fluchtstellung, jedoch auch bei der 10–20fachen Steigerung der Dosis wurde keine sedative Seitenlage erzielt. Durch diese eigenartige Wirkung ist diese Substanz ganz besonders bemerkenswert. IV–LII zeigten keine bemerkenswerte Wirkung im Tierversuch.

Beschreibung der Versuche

2-Methyl-3-amino-chinazolon-(4) (II)

100 g Anthranilsäure wurden mit 300 ml Essigsäureanhydrid 2–3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Sodann wurde die Hälfte des Essigsäureanhydrids abdestilliert (was jedoch nicht unbedingt notwendig ist). Der flüssige Rückstand wurde auf 50–60°C erkaltet gelassen und unter lebhaftem Rühren in 200 ml 50proz. Hydrazinhydratlösung (es zeigte sich, daß hierfür auch eine 80proz. Hydrazinhydratlösung, die durch 2–3 Teile Methanol verdünnt war, gut geeignet ist) portionsweise eingetragen. Die Temperatur stieg auf 70 bis 80°C. Kühlen war nicht notwendig. Bisweilen fiel schon II direkt aus. Es wurde zwei Stunden stehen gelassen und sodann mit 25proz. wäßriger Ammoniaklösung alkalisiert.

Es fielen schöne farblose Nadeln aus. Ausbeute 82%.

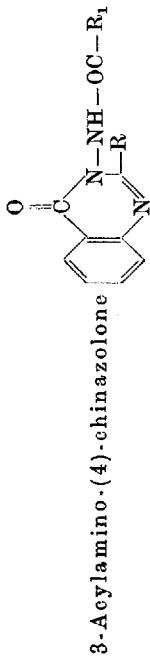
Schmp.: roh 140–148°C, ukr. 150–152°C.

$C_9H_9N_3O$ (173,1) ber.: C 61,73; H 5,16; N 24,00;
gef.: C 61,77; H 5,20; N 24,08.

2-Methyl-3-(pyridin-3-carbonsäureamido)-chinazolon-(4) (III) (Methode A)

17,3 g II wurden in 25 ml Toluol suspendiert. Hierzu wurden 14 g (geringer Überschuß) Nikotinsäure eingerührt und sodann 15 ml Phosphoroxychlorid eingetropfet. Es bildet sich eine klumpige farblose Masse. Sodann wurde auf dem Sandbade unter Rückfluß erhitzt.

Tabelle 1



Nr.	R	R ₁	Summenformel	Mol.-Gew.	Analyse in %		Schmp. °C	Bemerkungen
					ber. N	gef. N		
IV.	-CH ₃		C ₁₃ H ₁₂ N ₄ O ₂	280,1	19,98	20,05	214—216	farblose Prismen Hydrochlorid: 204—206 nach A und B
V.	-C ₂ H ₅		C ₁₆ H ₁₄ N ₄ O ₂	294,1	19,47	19,61	204—206	farblose Würfel nach A
VI.	-C ₂ H ₅		C ₁₆ H ₁₄ N ₄ O ₂	294,1	19,47	19,55	200—202 u. Zers.	farblose Nadeln A
VII.	-C ₃ H ₇ (n)		C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O ₂	308,2	18,18	18,07	198—200 u. Zers.	farblose Nadeln A
VIII.	H		C ₁₄ H ₁₀ N ₄ O ₂	266,1	21,05	21,28	223—225 u. Zers.	farblose Blättchen nach A

Tabelle 1 (Fortsetzung)

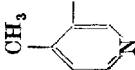
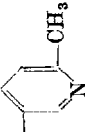
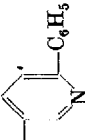
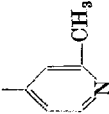

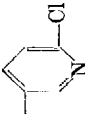
Nr.	R	R ₁	Summenformel	Mol.-Gew.	Analyse in % ber. N	Analyse in % gef. N	Schmp. °C	Bemerkungen
IX.	-CH ₃		C ₁₀ H ₁₄ N ₄ O ₂	294,1	19,47	19,39	213—215	farblose Nadeln A und B
X.	-CH ₃		C ₁₆ H ₁₄ N ₄ O ₂	294,1	19,47	19,61	226—228	farblose Nadeln A
XI.	-CH ₃		C ₂₁ H ₁₆ N ₄ O ₂	356,2	15,73	16,00	>280 u. Zers.	farbloses Pulver A
XII.	-CH ₃		C ₁₆ H ₁₄ N ₄ O ₂	294,1	19,47	19,50	>250—252 u. Zers.	farbloses Pulver A
XIII.	-CH ₃		C ₁₅ H ₁₁ ClN ₄ O ₂	314,6	17,80	18,01	220—222 u. Zers.	farbloses Pulver A
XIV.	-CH ₃		C ₁₅ H ₁₁ ClN ₄ O ₂	314,6	17,80	17,97	244—246 u. Zers.	derbe Balken A

Tabelle 1 (Fortsetzung)

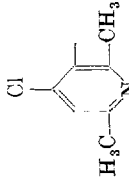
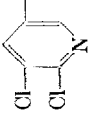
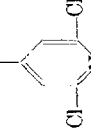
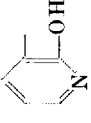
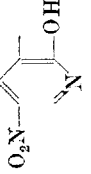
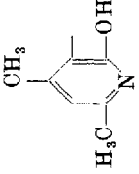
Nr.	R	R ₁	Summenformel	Mol.-Gew.	Analyse in % ber. N	gef. N	Schmp. °C	Bemerkungen
XV.	-CH ₃		C ₁₇ H ₁₅ ClN ₄ O ₂	342,7	16,32	16,41	234—236 u. Zers.	farbloses Pulver A
XVI.	-CH ₃		C ₁₅ H ₁₀ Cl ₂ N ₄ O ₂	349,1	16,04 Cl 20,34	16,13 Cl 20,47	238—230 u. Zers.	farbloses Pulver A
XVII.	-CH ₃		C ₁₅ H ₁₀ Cl ₂ N ₄ O ₂	349,1	16,04 Cl 20,34	16,15 Cl 20,27	232—234 u. Zers.	farblose Blättchen A und B
XVIII.	-CH ₃		C ₁₅ H ₁₂ N ₄ O ₃	296,1	18,91	19,10	260—262	farblose Nadeln A
XIX.	-CH ₃		C ₁₅ H ₁₁ N ₅ O ₃	341,2	12,51	23,58	> 290 u. Zers.	gelbliche Nadeln A und B
XX.	-CH ₃		C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O ₃	324,2	17,29	17,41	254—256 u. Zers.	farbloses Pulver A

Tabelle 1 (Fortsetzung)

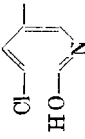
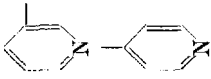


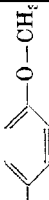
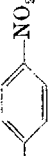

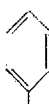

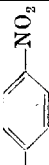


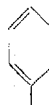

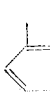
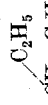
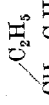
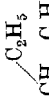

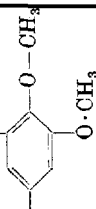
Nr.	R	R ₁	Summenformel	Mol.-Gew.	Analyse in %		Schmp. °C	Bemerkungen
					ber. N	gef. N		
XXI.	-CH ₃		C ₁₅ H ₁₁ ClN ₄ O ₃	330,6	16,93	17,05	> 300 u. Zers.	farbloses Kristall- A mehl
XXII.	-C ₆ H ₅		C ₂₀ H ₁₄ N ₄ O ₂	342,2	16,34	16,57	220—222 langsame Zers.	farblose Blättchen A
XXIII.	-C ₆ H ₅		C ₂₀ H ₁₄ N ₄ O ₂	342,2	16,34	16,45	218—220 langsame Zers.	farblose Blättchen A
XXIV.	-CH ₃	-CH ₃	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O ₂	217,1	19,35	19,50	178—180	farblose Nadeln A
XXV.	-CH ₃	-C ₂ H ₅	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ O ₂	231,1	18,18	18,21	170—172	farblose Nadeln A
XXVI.	-CH ₃	-CH ₂ Cl	C ₁₁ H ₁₀ ClN ₃ O ₂	251,6	16,69	16,74	240—242	Kristallmehl A
XXVII.	-CH ₃	-CHCl ₂	C ₁₁ H ₉ Cl ₂ N ₃ O ₂	286,1	14,68	14,53	234—236 rotbraune Schmelze	farblose Nadeln A
XXVIII.	-CH ₃	-CCl ₃	C ₁₁ H ₈ Cl ₃ N ₃ O ₂	320,6	13,10	13,17	222—224 rote Schmelze	farblose Nadeln A
XXIX.	-CH ₃	-CH ₂ F	C ₁₁ H ₁₀ FN ₃ O ₂	235,1	18,87	19,00	186—188	farblose Nadeln A
XXX.	-CH ₃	-CF ₃	C ₁₁ H ₈ F ₃ N ₃ O ₂	271,1	15,49	15,55	200—202	farblose Würfel A
XXXI.	-CH ₃	-CH ₂ Br	C ₁₁ H ₁₀ BrN ₃ O ₂	296,1	14,18	14,20	250—252	farblose Nadeln A
XXXII.	-CH ₃	-CHBr ₂	C ₁₁ H ₉ Br ₂ N ₃ O ₂	375,2	11,19	11,23	246—248 ab 220 braun	farblose Nadeln A

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Nr.	R	R ₁	Summenformel	Mol.-Gew.	Analyse in %		Schmp. °C	Bemerkungen
					ber. N	gef. N		
XXXIII.	-CH ₃		C ₁₆ H ₁₃ N ₃ O ₂	279,1	15,41	15,34	182—184	farblose Nadeln A und B
XXXIV.	-CH ₃		C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₃	309,1	13,59	13,64	170—172	farblose Blättchen A
XXXV.	-C ₆ H ₅	-CH ₃	C ₁₆ H ₁₃ N ₃ O ₂	279,1	15,41	15,47	123—125	glänzende farblose Blättchen A
XXXVI.	-C ₆ H ₅	-C ₆ H ₅	C ₂₁ H ₁₅ N ₃ O ₂	341,2	12,31	12,38	200—202	farblose winzige Nadeln A
XXXVII.	-C ₆ H ₅	-C ₆ H ₄ · OCH ₃ (p)	C ₂₂ H ₁₇ N ₃ O ₃	371,2	11,32	11,49	196—198	farblose Nadeln A
XXXVIII.	-C ₆ H ₅	-C ₆ H ₄ -Cl(o)	C ₂₁ H ₁₄ ClN ₃ O ₂	375,7	11,17	11,26	195—197	farblose Nadeln A
XXXIX.	-CH ₃		C ₁₆ H ₁₂ N ₄ O ₄	324,1	17,28	17,35	236—238	gelblich-grüne Nadeln A
XL.	-CH ₃		C ₁₆ H ₁₂ N ₄ O ₄	324,1	17,28	17,22	222—224	gelbliche Nadeln A
XLI.	-C ₆ H ₅		C ₁₇ H ₁₄ N ₄ O ₄	338,2	16,56	16,59	216—218	gelbe Nadeln A
XLII.	-C ₆ H ₅		C ₂₁ H ₁₄ N ₄ O ₄	386,2	14,50	14,81	200—202	derbe Prismen A und B

Tablle 1 (Fortsetzung)

Nr.	R	R ₁	Summenformel	Mol.-Gew.	Analyse in %		Schmp. °C	Bemerkungen
					ber. N	gef. N		
XLIII.	-C ₃ H ₅	-CH ₃	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O ₂	231,1	18,18	18,15	136-138	farblose Nadeln aus Benzol A
XLIV.	-C ₆ H ₅	-C ₂ H ₅	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O ₂	245,1	17,14	17,09	128-130	farblose Nadeln aus Ligroin A
XLV.			C ₂₁ H ₁₄ N ₄ O ₄	386,2	14,50	14,53	230-232	farblose Blättchen aus Methanol A und B
XLVI.			C ₂₇ H ₁₄ N ₄ O ₄	386,2	14,50	14,62	218-220	farblose Nadeln aus Methanol A
XLVII.			C ₂₀ H ₁₃ N ₃ O ₄	387,2	18,08	18,15	234-236	farblose Nadeln aus Methanol HCl: >300°C A
XLVIII.	-CH ₃		C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₂	321,1	13,08	13,00	108-110	farblose Kugeln A
XIX.	-C ₂ H ₅		C ₃₀ H ₂₁ N ₃ O ₂	335,2	12,53	12,51	102-104	farblose Balken
L.	-C ₃ H ₇ (m)		C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O ₂	349,2	12,03	12,24	98-100	farblose Blättchen A
LI.	-CH ₃		C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₂	307,1	13,64	13,81	120-122	farblose Nadeln A und B
LII.	-CH ₃		C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₅	369,2	11,38	11,45	215-217	farblose Nadeln aus Alkohol

Nach 15 Minuten Erwärmen setzte eine starke Salzsäureentwicklung ein und die Masse wurde körnig. Es wurde noch 15 Minuten erwärmt, sodann erkalten gelassen. Toluol wurde dekantiert und die kristalline Masse mit Eiswasser versetzt. Sodann wurde mit Soda neutralisiert, wobei sich ein schwach braun gefärbtes Öl abschied, welches alsbald in gelben Kristallen erstarrte. Nach weiterem einstündigem Stehen wurden die Kristalle abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei 30–50 °C im Vakuum getrocknet. Rohausbeute 24 g. Schmp.: 204–206 °C. Diese Kristalle wurden in heißem Methanol gelöst. Die Lösung wurde mit Tierkohle entfärbt, filtriert und mit wenig Wasser verdünnt. Farblose Nadeln.

Schmp.: 210–212 °C. Ausbeute 22 g.

Salzsaures Salz wurde erhalten durch Lösen der freien Base in einem warmen Gemisch aus Aceton und Methanol (1:1) und Zusatz von alkoholischer Salzsäure. Nach Zusatz von Aceton fiel ein Öl aus, welches alsbald erstarrte. Schm.: 254–256 °C.

Aus heißem Methanol läßt sich das Hydrochlorid gut umkristallisieren.

$C_{15}H_{12}N_4O_2$ (280,1) ber.: C 64,28; H 4,28; N 19,98;
gef.: C 64,35; H 4,36; N 20,21.

Analog wurden die Amide IV–LII in Tab. 1 erhalten. Bei Verwendung von Aryl- und Alkylcarbonsäuren, 3,4,5-Trimethoxybenzoesäure war es vorteilhaft, eine tertiäre Base zuzusetzen, wie Triäthylamin⁴⁾.

Die neuen Amide ließen sich aus Alkoholen oder Benzol umkristallisieren.

3-(3,4,5-Trimethoxy-benzoylamino)-chinazolone-(4) (LII) (Methode B)

40 g Anthranilsäurehydrazid und 52 g 3,4,5-Trimethoxybenzoesäure wurden in 150 ml Toluol suspendiert. Sodann wurden 70 ml Triäthylamin zugefügt und unter Rühren 55 ml Phosphoroxchlorid zugetropft. Es wurde auf dem Wasserbade zum Sieden erhitzt, wobei sich alles löste. Nach Erkalten und fünf Stunden langem Stehen fielen Kristalle aus. Toluol wurde dekantiert, die Kristalle wurden in Wasser aufgenommen, sodann wurde mit Soda neutralisiert, wobei sich eine harzige Masse abschied, die mit Alkohol ausgekocht wurde. LII löste sich nicht auf. Schmp.: 204–206 °C. Ausbeute 10 g.

Dekantiertes Toluol wurde abdestilliert, der eingedampfte Rückstand in Wasser suspendiert und mit Soda neutralisiert.

Farblose Kristalle. Schmp.: 210–212 °C aus viel heißem Äthanol umkristallisiert. Ausbeute 55 g. Gesamtausbeute etwa 60 g.

$C_{18}H_{17}N_3O_5$ (355,2) ber.: C 60,84; H 4,79; N 11,83;
gef.: C 60,82; H 4,82; N 12,01.

⁴⁾ J. KLOSA, J. prakt. Chem. **19**, 53 (1963).

Berlin-Zehlendorf, Privatforschungslabor, Jänickestr. 13.

Bei der Redaktion eingegangen am 11. Dezember 1964.