

Darstellung von 2-substituierten 3-Amino-6,7-methylenedioxychinazolonen-(4)

Von

F. Dallacker

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Aachen

(Eingegangen am 14. September 1959)

6-Amino-3,4-methylenedioxybenzoesäure-methylester wird mit aliphatischen, aromatischen und heterocyclischen Säurechloriden umgesetzt; die entstehenden Acylaminoverbindungen werden durch Behandeln mit Hydrazinhydrat in die entsprechenden Aminochinazolone übergeführt.

Die in der Natur, hauptsächlich als Alkaloide¹⁻⁵, vorkommenden und die synthetisch dargestellten Chinazoline^{6, 7} sind auf Grund ihrer physiologischen Eigenschaften Gegenstand zahlreicher chemischer und medizinischer Untersuchungen gewesen. Sie sollen bei einer starken Antimalariawirkung⁸⁻¹⁵ hypothermisch¹⁶, spasmolytisch¹⁷ und anti-

¹ H. Gilman, Organic Chem., Wiley & Sons, New York 1943, Vol. II, 1166.

² A. A. Morton, Chem. of Heterocyclic Cpds., McGraw-Hill, New York 1946, 498.

³ R. H. F. Manske und H. L. Holmes, The Alkaloids, Academic Press, New York 1953, Vol. 3, 101.

⁴ L. Zechmeister, Fortschr. Chem. Organ. Naturst., Springer-Verlag, Wien 1956, XIII, 330.

⁵ L. Macholán, Coll. Czechoslov. Chem. Commun. 24, 550 (1959).

⁶ R. Elderfield, Heterocyclic Cpds., Wiley & Sons, New York 1957, Vol. 6, 324.

⁷ E. H. Rodd, Chem. Carbon Cpds., Elsevier, New York 1959, Vol. IV^B, 1299.

⁸ V. M. Rodinov und A. M. Fedorova, J. Gen. Chem. USSR 13, 249 (1943); Chem. Abstr. 38, 1507^g (1944).

⁹ B. E. Christensen, B. Graham und A. M. Griffith, J. Amer. Chem. Soc. 67, 2001 (1945).

¹⁰ A. K. Macbeth und H. J. Rodda, Nature 156, 207 (1945).

convulsiv¹⁸ sein. Während Tricyclochinazolin carcinogene Erscheinungen¹⁹ zeigt, werden andere Verbindungen dieses Ringsystemes für die Carcinomtherapie²⁰ vorgeschlagen. Da nun auch der 3,4-Methylenedioxyphenylrest in einer Reihe physiologisch interessanter Substanzen, wie z. B. den Podophyllinen²¹⁻²⁶, enthalten ist, versuchte ich, diese beiden wirksamen Systeme zu kombinieren.

Zur Darstellung der Chinazolone-(4) geht man in den meisten Fällen entweder von der Anthranilsäure selbst oder aber von den Derivaten, wie z. B. den N-Acylanthranilamiden bzw. den Anthranilnitrilen, aus und setzt diese mit Säureamiden²⁷⁻³¹, Nitrilen³²⁻³⁴ und auch mit Amidinen um. Der Chinazonringschluß wird durch Anwendung hoher Temperaturen³⁵⁻³⁸ und wasserabspaltender Mittel, wie o-Ameisensäure-triäthyl-

¹¹ V. Wiselogle, Survey Antimalarial Drugs 1941—1945, Edward Brothers, Ann Arbor (Mich.) 1946.

¹² B. R. Baker und Mitarb., J. Org. Chem. **17**, 35, 52, 58, 68, 77, 97, 109, 116, 132, 141, 149, 157 (1952); **18**, 138, 153, 178 (1953); **20**, 118, 136 (1955).

¹³ S. P. Popli und B. Mukerji, J. Sci. Industr. Res. **16A**, 440 (1957).

¹⁴ H. L. Bami und M. S. Dhatt, J. Sci. Industr. Res. **16B**, 558 (1957).

¹⁵ R. N. Iyer und M. L. Dhar, J. Sci. Industr. Res. **17C**, 193 (1958).

¹⁶ P. N. Saxena und B. K. Khanna, Indian J. Med. Res. **46**, 63 (1958).

¹⁷ F. Sandberg, Svensk. farm. tidskr. **61**, 417, 453 (1957).

¹⁸ M. L. Gujral, K. N. Sareen und R. P. Kohli, Indian J. Med. Res. **45**, 207 (1957).

¹⁹ R. W. Baldwin, K. Butler und M. W. Partridge, Nature **181**, 838 (1958).

²⁰ R. Koehler, L. Goodman, J. DeGraw und B. R. Baker, J. Amer. Chem. Soc. **80**, 5779 (1958).

²¹ J. Shanon und F. Sagher, Dermatologia [Basel] **111**, 319 (1955); Chem. Zbl. **1958**, 11553.

²² H. Auterhoff und O. May, Planta Medica **6**, 240 (1958).

²³ L. Zechmeister, Fortschr. Chemie organ. Naturst., Springer-Verlag, Wien **1958**, Bd. XV, 83.

²⁴ J. Rutschmann und J. Renz, Helv. Chim. Acta **42**, 890 (1959).

²⁵ E. A. Fehnel, J. Org. Chem. **23**, 432 (1958).

²⁶ E. A. Fehnel, J. A. Deyrup und M. B. Davidson, J. Org. Chem. **23**, 1996 (1958).

²⁷ St. von Niementowski, J. prakt. Chem. [2] **51**, 564 (1895).

²⁸ M. M. Endicott, E. Wick, M. L. Mercury und M. L. Sherill, J. Amer. Chem. Soc. **68**, 1299 (1946).

²⁹ F. H. S. Curd, J. Chem. Soc. [London] **1948**, 1759, 1766.

³⁰ R. Andrisano und G. Modena, Gazz. chim. ital. **80**, 228, 321 (1950).

³¹ J. F. Meyer und E. C. Wagner, J. Org. Chem. **8**, 239 (1943).

³² M. T. Bogert und A. H. Gotthelf, J. Amer. Chem. Soc. **22**, 129, 522 (1900).

³³ A. H. Gotthelf, J. Amer. Chem. Soc. **23**, 611 (1901).

³⁴ M. T. Bogert und W. F. Hand, J. Amer. Chem. Soc. **24**, 1031 (1902).

³⁵ A. Weddige, J. prakt. Chem. [2] **31**, 124 (1885); **36**, 141 (1887).

³⁶ W. Körner, J. prakt. Chem. [2] **36**, 155 (1887).

³⁷ E. Knape, J. prakt. Chem. [2] **43**, 209 (1890).

³⁸ V. A. Ahmed, K. S. Narang und J. N. Rây, J. Indian Chem. Soc. **15**, 152 (1938).

ester^{39, 40} oder Phosphorpentoxyd^{41, 42}, bewirkt. *Bogert* und Mitarb.⁴³⁻⁴⁷ modifizierten diese Methode, indem sie zunächst die Anthranilsäure in das entsprechende Acetantranil-3,1,4-benzoxazon durch Erhitzen mit Acetanhydrid überführten und dieses dann mit Aminen zur Reaktion brachten. Da mir alle vorgenannten Methoden zur Synthese des 6,7-Methylendioxychinazolons-(4) zu energisch zu sein schienen, benutzte ich als Ausgangsverbindung den 6-Amino-3,4-methylendioxybenzoesäuremethylester und setzte diesen in Gegenwart von N-Methyl-morpholin, als chlorwasserstoffbindendes Mittel, mit dem jeweiligen Säurechlorid um. Durch Erhitzen der aus dieser Reaktion resultierenden 6-Acylamino-3,4-methylendioxybenzoesäuremethylester mit dem mindestens 10fachen Überschuß an ca. 100proz. Hydrazinhydrat wurden die entsprechenden Aminochinazolone erhalten. Da man die Aminochinazolone auch als Ringhydrazide auffassen kann, liegt es zunächst nahe, unter gleichen Bedingungen zu arbeiten, wie sie zur Darstellung von Hydrazonen angewandt werden⁴⁸. So ergab eine früher von uns beschriebene Arbeit⁴⁹, daß die Ringbildung der 1,2-Diazepine ausgehend von 1,3-Di-arylpropanen und 100proz. Hydrazinhydrat sich nur in Gegenwart von Eisessig durchführen ließ. Wählt man diese Bedingungen auch zur Aminochinazolonsynthese, so lassen sich selbst nach mehrtägigem Erhitzen der Acylaminoester mit Hydrazin-Eisessiggemisch nur die Ausgangssubstanzen isolieren, dagegen führt die Anwendung von Pyridin + Hydrazin in guten Ausbeuten zu den gewünschten Reaktionsprodukten. Hieraus darf wohl abgeleitet werden, daß zunächst eine Hydrazinolyse der Carbo-methoxygruppe und im Anschluß daran die Kondensation zum Aminochinazolonsring stattfindet. Die Ringschlußtendenz der 6-Acylamino-3,4-methylendioxybenzhydrazide⁵⁰ ist so groß, daß es mir nicht möglich war, diese zu isolieren.

Bemerkenswert dürfte noch sein, daß sich die Hydrazinolyse des

³⁹ *M. K. McKee, R. D. McKee und R. W. Bost, J. Amer. Chem. Soc. 69, 184 (1947).*

⁴⁰ *R. H. Clark und E. C. Wagner, J. Org. Chem. 9, 55 (1944).*

⁴¹ *T. Bhattacharyya, P. K. Bose und J. N. Rây, J. Indian Chem. Soc. 6, 279 (1929).*

⁴² *J. S. Aggarwal, R. S. Das und J. N. Rây, J. Indian Chem. Soc. 6, 717 (1929).*

⁴³ *M. T. Bogert und V. J. Chambers, J. Amer. Chem. Soc. 27, 649 (1905).*

⁴⁴ *M. T. Bogert und H. A. Seil, J. Amer. Chem. Soc. 27, 1305 (1905).*

⁴⁵ *M. T. Bogert und V. J. Chambers, J. Amer. Chem. Soc. 28, 207 (1906).*

⁴⁶ *M. T. Bogert und H. A. Seil, J. Amer. Chem. Soc. 28, 884 (1906).*

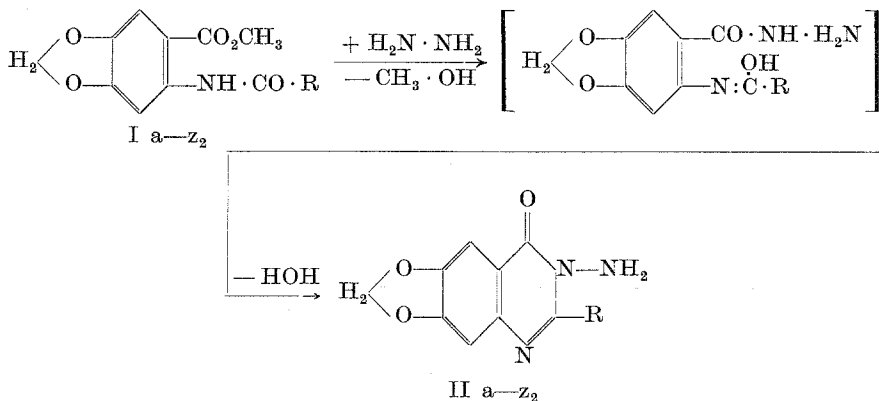
⁴⁷ *M. T. Bogert und R. A. Gortner, J. Amer. Chem. Soc. 33, 943 (1911).*

⁴⁸ *A. Mitrowsky in Methoden der organ. Chemie (Houben-Weyl) Bd. 7, S. 462, Thieme, Stuttgart 1954.*

⁴⁹ *M. Lipp, F. Dallacker und S. Munnes, Ann. Chem. 618, 110 (1958).*

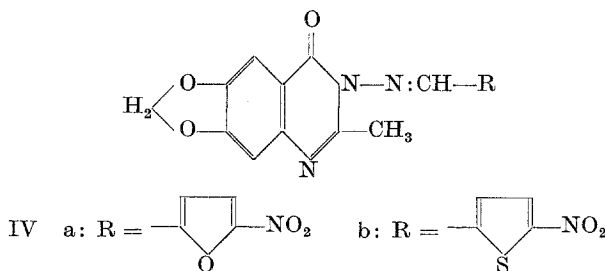
⁵⁰ *G. Heller, J. prakt. Chem. [2] 111, 36 (1925).*

6-Amino-3,4-methylenedioxybenzoesäure-methylesters unter den vorbeschriebenen Bedingungen nicht verwirklichen läßt.



Die Aminochinazolone-bildung tritt beim 6-(α,α -Dimethyl-valeryl-amino)-3,4-methylenedioxybenzhydrazid nicht ein, eine Erscheinung, die wohl auf einer sterischen Behinderung beruhen dürfte.

Die N-ständige primäre Aminogruppe ist weiteren Umsetzungen zugänglich, so läßt sie sich z. B. mit heterocyclischen Aldehyden kondensieren, ohne daß der Chinazolone-Ring aufgespalten wird:



Während *M. T. Bogert*⁵¹ beobachtete, daß 3-Amino-2-methylchinazolone-(4) mit zwei Molen Benzaldehyd kondensiert werden kann, läßt sich das entsprechende 3-Amino-2-methyl-6,7-methylenedioxychinazolone-(4) nur mit 1 Mol Aldehyd umsetzen.

Die von *C. Ainsworth*⁵² entwickelte Hydrazid-Amid-Abbaumethode kann auch auf die Aminochinazolone übertragen werden. Auf diese Weise erhält man durch Behandeln der alkoholischen Lösung des 3-Amino-2-methyl-6,7-methylenedioxychinazolons-(4) mit *Raney-Ni* in guter Ausbeute

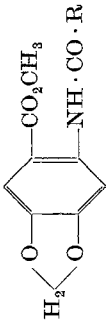
⁵¹ *M. T. Bogert, G. D. Beal und C. G. Amend, J. Amer. Chem. Soc.* **32**, 1654 (1910).

⁵² *C. Ainsworth, J. Amer. Chem. Soc.* **76**, 5774 (1954); **78**, 1636 (1956).

Tabelle 1. Übersicht über die hergestellten 6-Acylamino-3,4-methylenedioxybenzoesäuremethylester

Nr.	R	Umkrist. aus	Schmp. °C	Ausb. % d. Th.	Summenformel* (Mol.-Gew.)
I a	H—	M	160,5	91	C ₁₀ H ₉ NO ₅ (223,18)
b	CH ₃ —	M	183,2	93	C ₁₁ H ₁₁ NO ₅ (237,20)
c	CH ₃ · CH ₂ —	IP + W	141,6	92	C ₁₂ H ₁₃ NO ₅ (251,23)
d	n-C ₄ H ₉ —	IP + W	98,8	98	C ₁₄ H ₁₇ NO ₅ (279,28)
e	i-C ₄ H ₉ —	IP + W	79,8	85	C ₁₄ H ₁₇ NO ₅ (279,28)
f	D,L-CH ₃ · CH ₂ · CH ₂ · CH— ·	IP + W	67,5	95	C ₁₅ H ₁₉ NO ₅ (293,31)
g	CH ₃ · CH ₂ · CH ₂ · C(CH ₃) ₂ — ·	C	80,5	92	C ₁₆ H ₂₁ NO ₅ (307,34)
h	n-C ₉ H ₁₉ —	IP + W	82,5	89	C ₁₉ H ₂₇ NO ₅ (349,41)
i	D,L-CH ₃ · (CH ₂) ₇ · CH— ·	IP + W	51,5	79	C ₂₀ H ₂₉ NO ₅ (363,44)
j	n-C ₁₁ H ₂₃ —	IP + W	85,5	81	C ₂₁ H ₃₁ NO ₅ (377,47)
k	n-C ₁₃ H ₂₇ —	IP + W	89,5	95	C ₂₃ H ₃₅ NO ₅ (405,52)
l	n-C ₁₅ H ₃₁ —	M + W	92,5	96	C ₂₅ H ₃₉ NO ₅ (433,57)
m	CH ₃ O · CO · CH ₂ · CH ₂ —	IP + W	147,4	84	C ₁₄ H ₁₅ NO ₇ (309,27)
n	C ₆ H ₅ —	Bu	191,8	91	C ₁₆ H ₁₃ NO ₅ (299,27)
o	(p) F—C ₆ H ₄ —	IP	197,8	94	C ₁₆ H ₁₂ FNO ₅ (317,26)
p	(p) Cl—C ₆ H ₄ —	Bu	251,5	95	C ₁₆ H ₁₂ ClNO ₅ (333,72)
q	(p) Br—C ₆ H ₄ —	DMF	273,5	98	C ₁₆ H ₁₂ BrNO ₅ (378,18)
r	(p) J—C ₆ H ₄ —	DMF	270,5	96	C ₁₆ H ₁₂ JNO ₅ (425,17)
s	(p) (Cl—C ₆ H ₄) ₂ CH—	Bu	189,2	86	C ₂₃ H ₁₇ Cl ₂ NO ₅ (458,29)
t	3,4,5-(CH ₃ O) ₃ C ₆ H ₂ —	E	194,8	91	C ₁₉ H ₁₉ NO ₈ (389,35)

* Alle Summenformeln wurden durch C, H-Bestimmungen kontrolliert und richtig befunden.



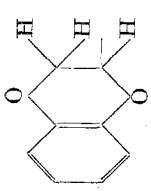
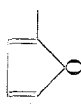
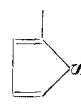
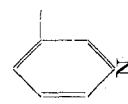
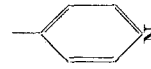
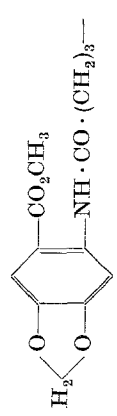
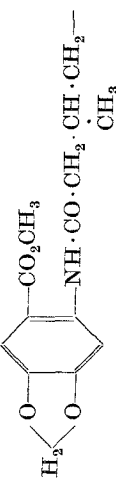
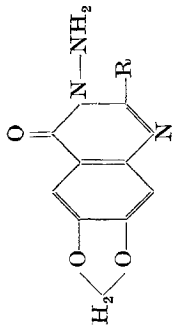
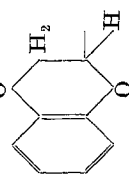




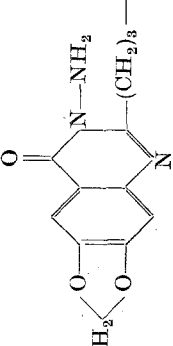
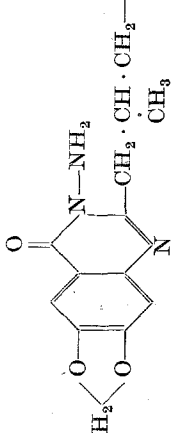
u		M	168,2	84	$C_{18}H_{15}NO_7$ (357,31)
v		IP	226,5	97	$C_{14}H_{11}NO_6$ (289,24)
w		T	243,8	84	$C_{14}H_{11}NO_5S$ (305,30)
x		Bu	212,5	89	$C_{15}H_{12}N_2O_5$ (300,26)
y		E	222,5	81	$C_{15}H_{12}N_2O_5$ (300,26)
z1		T + X	192,2	87	$C_{23}H_{23}N_2O_{10}$ (486,42)
z2		C + A	163,8	74	$C_{24}H_{24}N_2O_{10}$ (500,45)

Tabelle 2. Übersicht über die dargestellten 3-Amino-6,7-methylenedioxy-chinazolone-(4)



Nr.	R	Umkryst. aus	Schmp. °C	Ausb. % d. Th.	Summenformel* (Mol.-Gew.)
II a	H—	Ä	280,5	85	C ₉ H ₇ N ₃ O ₃ (205,17)
b	CH ₃ —	Bu	284,5	90	C ₁₀ H ₉ N ₃ O ₃ (219,20)
c	C ₂ H ₅ —	IP + W	176,8	91	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O ₃ (233,22)
d	n-C ₄ H ₉ —	IP + W	160,8	93	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O ₃ (261,27)
e	(CH ₃) ₂ CH · CH ₂ —	IP + W	141,6	89	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O ₃ (261,27)
f	D,L-CH ₃ · CH ₂ · CH ₂ · CH(CH ₃)—	IP + W	142,6	84	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₃ (275,28)
g	n-C ₈ H ₁₇ —	IP + W	111,5	87	C ₁₈ H ₂₅ N ₃ O ₃ (331,40)
h	D,L-CH ₃ · (CH ₂) ₇ · CH(CH ₃)—	IP + W	97,6	88	C ₁₉ H ₂₇ N ₃ O ₃ (345,43)
i	n-C ₁₁ H ₂₃ —	IP + W	114,8	91	C ₂₀ H ₂₉ N ₃ O ₃ (359,45)
j	n-C ₁₃ H ₂₇ —	EE	119,2	89	C ₂₂ H ₃₂ N ₃ O ₃ (387,51)
k	n-C ₁₅ H ₃₁ —	M + W	105,8	84	C ₂₄ H ₃₇ N ₃ O ₃ (415,56)
l	H ₂ N · NH · CO · CH ₂ · CH ₂ —	W	249,5	82	C ₁₂ H ₁₃ N ₅ O ₄ (291,26)
m	C ₆ H ₅ —	IP + W	190,2	68	C ₁₅ H ₁₁ N ₃ O ₃ (281,26)
n	(p) F—C ₆ H ₄ —	D	228,5	69	C ₁₅ H ₁₀ FN ₃ O ₃ (299,25)
o	(p) Cl—C ₆ H ₄ —	B	228,4	61	C ₁₅ H ₁₀ ClN ₃ O ₃ (315,71)
p	(p) Br—C ₆ H ₄ —	X	242,0	81	C ₁₅ H ₁₀ BrN ₃ O ₃ (360,17)
q	(p) J—C ₆ H ₄ —	X	236,5	75	C ₁₅ H ₁₀ JN ₃ O ₃ (407,16)
r	(p) (Cl—C ₆ H ₄) ₂ CH—	X	249,5	71	C ₂₂ H ₁₅ Cl ₂ N ₃ O ₃ (440,28)
s	3,4,5-(H ₃ CO) ₃ C ₆ H ₂ —	E	246,8	78	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₆ (371,34)
t		Ä	187,8	72	C ₁₇ H ₁₃ N ₃ O ₅ (339,29)

* Alle Summenformeln werden durch C, H-Bestimmung kontrolliert, die der Verbindungen II b, II c, II f, II j, II k, II o, II p, II q und II r außerdem durch Bestimmung von N.

II u		IP + W	251,5 (Zers.)	71	C ₁₃ H ₉ N ₃ O ₄ (271,23)
V		E	238,5	87	C ₁₃ H ₉ N ₃ O ₃ S (287,3)
W		Bu	244,5 (Zers.)	83	C ₁₄ H ₁₀ N ₄ O ₃ (282,25)
X		Bu	343,5	64	C ₁₄ H ₁₀ N ₄ O ₃ (282,25)
Z1		D	282,5	81	C ₂₁ H ₁₈ N ₆ O ₆ (450,40)
Z2		P + DMF	284,5	69	C ₂₂ H ₂₀ N ₆ O ₆ (464,43)

Lösungsmittel (in Tab. 1 und 2): A = Azeton A = Äthanol B = Benzol Bu = n-Butanol C = Cyclohexan D = Dioxan DMF = Dimethylformamid E = Eisessig
 EE = Essigsäureäthylester IP = Isopropylalkohol M = Methanol P = n-Propanol T = Toluol W = Wasser X = Xylol
 Die Verbindungen I, c, II, c, II, s, II, x wurden zur Analyse in der Trockenschale bei 1 Torr und 110° (Toluol) getrocknet.

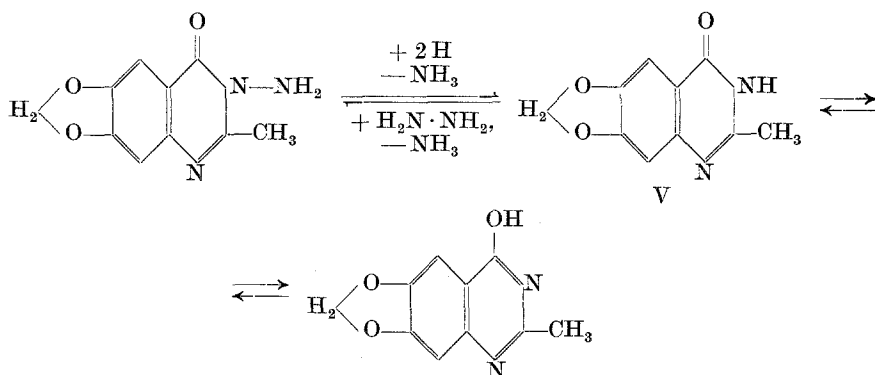
Tabelle 3. IR-Aufnahmen
Die Aufnahmen wurden mit dem LEITZ-Gerät (NaCl-Prisma) gemacht

Verbindung	Nr.	
I a *	3,08 (m)	3,20 (w) 3,4 (w) 5,92 (st) 6,00 (st) 6,18 (st) 6,52 (st) 6,72 (st) 7,0 (st) 7,30 (st) 7,8 (st)
	8,0 (st)	8,7 (st) 9,0 (st) 9,65 (m) 10,4 (m) 10,75 (st) 11,2 (m) 11,4 (w) 12,4 (m) 12,75 (st) 13,6 (m)
II a *	3,09 (w)	3,15 (w) 6,0 (st) 6,4 (m) 6,75 (st) 7,4 (m) 7,9 (m) 8,05 (m) 8,6 (m) 9,3 (w) 9,65 (st) 10,35 (m)
	10,6 (st)	11,25 (st) 11,65 (st) 12,2 (m) 12,82 (m) 13,0 (w) 13,7 (w) 14,15 (w)
I b *	3,08 (m)	3,20 (w) 3,4 (w) 5,91 (st) 6,00 (st) 6,18 (st) 6,53 (st) 6,71 (st) 6,9 (m) 7,0 (m) 7,30 (st)
	7,8 (st)	7,98 (st) 8,2 (st) 8,5 (st) 8,8 (st) 9,65 (st) 10,5 (w) 10,8 (m) 11,2 (m) 11,65 (m) 12,4 (w)
II b *	12,75 (st)	13,5 (m) 14,05 (w)
	3,05 (m)	3,15 (m) 3,48 (w) 6,05 (st) 6,18 (st) 6,35 (st) 6,72 (st) 6,85 (st) 7,08 (m) 7,3 (m) 7,4 (w)
I c *	7,8 (st)	7,9 (st) 7,98 (st) 8,4 (m) 8,6 (st) 8,9 (w) 9,70 (st) 10,15 (m) 10,75 (m) 11,41 (st) 11,65 (m)
	12,2 (m)	12,55 (st) 12,8 (st) 14,0 (w)
I c *	3,09 (m)	3,20 (w) 3,45 (m) 5,92 (st) 6,00 (st) 6,18 (st) 6,69 (st) 6,75 (st) 6,8 (st) 6,9 (st) 7,05 (st)
	7,30 (st)	8,0 (st) 8,3 (st) 8,4 (st) 8,55 (m) 8,9 (st) 9,3 (w) 9,68 (st) 10,5 (m) 10,75 (st) 11,45 (m)
II c *	11,55 (m)	12,45 (m) 12,75 (st) 14,05 (w)
	3,05 (m)	3,12 (m) 3,35 (w) 3,45 (w) 6,1 (st) 6,2 (st) 6,3 (st) 6,8 (st) 7,05 (m) 7,3 (m) 7,85 (st)
II d **	8,08 (st)	8,55 (st) 9,0 (w) 9,55 (st) 9,9 (m) 10,2 (m) 10,55 (m) 10,9 (w) 11,35 (m) 11,55 (m) 11,6 (w)
	12,2 (m)	12,55 (m) 12,8 (m) 14,0 (w)
II e **	3,0 (m)	3,25 (m) 3,4 (m) 3,5 (w) 6,0 (st) 6,15 (st) 6,25 (st) 6,35 (st) 6,55 (st) 6,75 (st) 7,0 (m)
	7,25 (m)	7,9 (st) 8,05 (st) 8,3 (w) 8,52 (st) 9,05 (w) 9,65 (st) 10,1 (m) 10,55 (st) 11,05 (m) 11,5 (m)
II e **	12,2 (m)	12,3 (m) 12,70 (st) 13,85 (w) 14,2 (w)
	3,1 (w)	3,3 (w) 3,38 (m) 3,5 (w) 6,0 (st) 6,2 (st) 6,26 (st) 6,4 (st) 6,68 (m) 6,8 (st) 7,0 (w) 7,3 (w)
II f **	7,9 (st)	8,05 (st) 8,15 (m) 8,55 (m) 9,0 (w) 9,70 (st) 10,2 (w) 10,6 (m) 11,05 (m) 11,45 (w) 12,3 (w)
	12,55 (m)	12,68 (m) 13,8 (w) 14,2 (w)
III **	3,02 (m)	3,1 (w) 3,38 (m) 3,5 (w) 6,05 (st) 6,1 (st) 6,15 (st) 6,25 (st) 6,68 (m) 6,80 (st) 7,0 (w)
	7,9 (st)	8,05 (m) 8,35 (m) 8,6 (st) 9,0 (w) 9,65 (st) 10,3 (w) 10,62 (m) 11,5 (m) 11,68 (m) 12,18 (w)
III **	3,02 (m)	3,4 (m) 3,50 (w) 6,0 (st) 6,15 (st) 6,6 (st) 6,7 (st) 6,8 (st) 7,0 (m) 7,3 (m) 7,9 (st) 8,15 (w)
	8,35 (w)	9,55 (st) 10,4 (m) 10,58 (m) 10,8 (w) 11,3 (w) 11,55 (w) 13,3 (w) 13,8 (w) 14,3 (w)

* Registrierdauer 1,5 Min μ ; w = schwache, m = mittlere und st = starke Absorption
** Spaltprogramm 2; Schichtdicke 3 mg Substanz in KBr

** Spaltprogramm 3

das 2-Methyl-6,7-methylenedioxychinazolone-(4), das wiederum durch Reaktion mit Hydrazinhydrat das Ausgangsprodukt liefert^{53, 54}:



Alle von mir in dieser Arbeit dargestellten Aminochinazolone sind gut kristallisierende, farblose Verbindungen.

Ich danke Frau Professor Dr.-Ing. *M. Lipp* recht herzlich für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte sind korrigiert.

3,4-Methylenedioxy-benzoesäure: Die Säure kann durch Oxydation des Piperonals sowohl mit H_2O_2 ⁵⁵ als auch mit $KMnO_4$ ⁵⁶ in Ausb. bis zu 90% d. Th. erhalten werden; Schmp. 227,5°.

3,4-Methylenedioxy-benzoesäure-methylester: Die bei 80° im Trockenschrank getrocknete und gut pulverisierte Säure läßt sich nach verschiedenen Methoden⁵⁷⁻⁶¹ glatt verestern. Auch die Anwendung einer äther. Diazomethanlösung liefert in 75proz. Ausb. den Methylester. Schmp. 52,5°, Sdp.₁₀ 140—143°.

*6-Nitro-3,4-methylenedioxy-benzoesäure-methylester*⁶²⁻⁶⁴: Man trägt inner-

⁵³ *St. E. Cairncross* und *M. T. Bogert*, Coll. Trav. chim. Tchechoslov. **7**, 548 (1935).

⁵⁴ *N. J. Leonhard* und *W. V. Ruyle*, J. Org. Chem. **13**, 903 (1948).

⁵⁵ Organic Syntheses, Coll. Vol. **II**, 538 (1950).

⁵⁶ *A. Dobrowsky*, Mh. Chem. **86**, 325 (1955).

⁵⁷ *E. Cattelain*, Bull. soc. chim. France [4] **39**, 1186 (1926).

⁵⁸ *F. Mauthner*, J. prakt. Chem. [2] **116**, 321 (1927).

⁵⁹ *M. A. R. Van Linge*, Rec. trav. chim. Pays-Bas **16**, 44 (1897).

⁶⁰ *N. R. Campbell* und *E. P. Taylor*, J. Pharm. Pharmacol. **2**, 229 (1950); Chem. Abstr. **44**, 5813^e (1950).

⁶¹ *H. Kondo*, *T. Ikeda* und *J. Taga*, Annu. Rept. ITSUU Lab. **3**, 65 (1952); Chem. Abstr. **47**, 7517^b (1953).

⁶² *E. Oertly* und *A. Pictet*, Ber. dtsh. chem. Ges. **43**, 1336 (1910).

⁶³ *H. Kondo*, *H. Kataoka* und *K. Nakagawa*, Annu. Rept. ITSUU Lab. **1**, 11 (1950); Chem. Abstr. **47**, 7519 (1953).

⁶⁴ *H. Kondo*, Japan. Pat. 7220 ('51) Nov. 20; Chem. Abstr. **48**, 726^b (1954).

halb von 30 Min. 80 g Methylester unter Rühren in ein Gemisch von 200 ccm Eisessig und 400 ccm konz. HNO_3 p. A. ($d = 1,48$) bei $0-5^\circ \text{C}$ ein. Anschließend gießt man den Kolbeninhalt in 10 Liter Wasser, filtriert ab, wäscht bis zur neutralen Reaktion mit Wasser nach und kristallisiert aus heißem Methanol um. Schmp. $102,5^\circ$; Ausb: 92 g (92% d. Th.).

6-Amino-3,4-methylenedioxy-benzoesäure-methylester: Nach der folgenden modifizierten⁶²⁻⁶⁴ Methode wird der Aminoester in fast quantit. Ausb. erhalten: Zur Reduktion wird ein 4-Halskolben von 1 Liter Inhalt, versehen mit einem KPG-Rührer, einem Einleitungsrohr, einem Thermometer und, zur Erzeugung eines geringen Wasserstoffüberdrucks, mit einem Aufsatz von ca. 20 cm Länge, gefüllt mit Raschigringen, verwendet. Durch die gut gerührte Suspension von 80 g Nitroester und 600 ccm Eisessig leitet man nach Zugabe von ca. 30 g Ramey-Ni („Degussa“, Hanau) einen durch konz. Schwefelsäure getrockneten Wasserstoffstrom. Nach ca. 30—40 Min. macht sich der Reaktionsbeginn durch Ansteigen der Temperatur, die sich im Verlaufe der Reduktion auf ca. 50° erhöht, bemerkbar. Ist die Temp. der Lösung auf 20° herabgesunken (dies ist meist nach 8 Stdn. der Fall), kann die Reduktion als beendet angesehen werden. Die nun vorliegende Lösung wird vom Katalysator abfiltriert, in 10 Liter Wasser gegossen, erneut abfiltriert und mit Wasser gut ausgewaschen. Der getrocknete Aminoester wird am besten aus Cyclohexan umkristallisiert. Schmp. $108,5^\circ$.

6-Formamino-3,4-methylenedioxy-benzoesäure-methylester (Ia) und *6-Acetamino-3,4-methylenedioxy-benzoesäure-methylester*⁶⁵ (Ib): 10 g Aminoester werden mit 50 g ca. 100proz. Ameisensäure bzw. mit 50 g Acetanhydrid kurz zum Sieden erhitzt und die acylierte Verbindung durch Eingießen des Kolbeninhalts in Wasser ausgefällt.

6-Acylamino-3,4-methylenedioxy-benzoesäure-methylester (I): 9,75 g (0,05 Mol) Aminoester werden in einem Gemisch von 200 ccm wasserfreiem Dioxan und 11 ccm (0,1 Mol) N-Methyl-morpholin gelöst, mit der äquimolaren Menge Säurechlorid (feste Säurechloride werden in Dioxan gelöst) tropfenweise versetzt und noch einige Min. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Der Kolbeninhalt der Acylaminoverbindungen In—Iy kristallisiert teils sofort teils nach mehrstündigem Stehen durch. Anschließend wird scharf abgesaugt und das Produkt zur Entfernung des N-Methyl-morpholin-hydrochlorides gut mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus den angegebenen Lösungsmitteln umkristallisiert. Die Lösungen der Acylaminoester Ia—Im läßt man ebenfalls einige Stdn. stehen, filtriert vom ausgefallenen Hydrochlorid ab, engt das Filtrat unter vermindertem Druck ein und kristallisiert den Rückstand um.

3-Amino-6,7-methylenedioxy-chinazolon-(4)-derivate (II): 0,1 Mol Acylaminoester wird in wasserfreiem Pyridin gelöst und mit dem 10—15fachen Überschuß Hydrazinhydrat (100%) unter Rückfluß erhitzt. Die Erhitzungsdauer der Verbindungen II a—l beträgt 24 Stdn., die der Substanzen II m—z₂ 45—48 Stdn. Die aus diesen Lösungen in der Kälte auskristallisierenden Aminochinazolone werden scharf abgesaugt, mit wenig Wasser gewaschen, getrocknet und umkristallisiert. Die Mutterlauge wird unter vermindertem Druck eingengt, der Rückstand mit Wasser angerieben und durch Umkristallisation gereinigt.

⁶⁵ M. T. Bogert und F. R. Elder, J. Amer. Chem. Soc. **51**, 532 (1929).

6-(α,α -Dimethyl-valerylamino)-3,4-methyldioxy-benzhydrazid (III): Darstellung aus dem Dimethylvalerylaminoester analog der Synthese der Amino-chinazolone. Ausb.: 85% d. Th., Schmp. 178,2°.

C₁₅H₁₉N₃O₅. Ber. C 61,42, H 6,54. Gef. C 61,43, H 6,75.

3-[5-Nitro-furfuryliden-(2)-amino]-2-methyl-6,7-methyldioxy-chinazolone-(4) (IVa) und 3-[5-Nitro-thenyliden-(2)-amino]-2-methyl-6,7-methyldioxy-chinazolone-(4) (IVb): Äquimolare Mengen von 3-Amino-2-methyl-chinazolone (IIb) und 5-Nitro-furan-(2)- bzw. 5-Nitro-thiophen-(2)-aldehyd werden in heißem Isopropylalkohol gelöst und nach Zugabe einiger cem Eisessig einige Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Aus der abgekühlten Lösung scheidet sich das Kondensationsprodukt in Form gelber Kristalle ab.

IVa Ausb.: 84% d. Th., Schmp. 252,5° (Zers.) (aus Isopropylalkohol-Butanol-Gemisch).

C₁₅H₁₀N₄O₆. Ber. C 52,63, H 2,96. Gef. C 53,00, H 3,20.

IVb Ausb.: 89% d. Th., Schmp. 284,5° (Zers.) aus Xylol.

C₁₅H₁₀N₄O₈. Ber. C 50,29, H 2,83. Gef. C 50,24, H 3,01.

2-Methyl-6,7-methyldioxy-chinazolone-(4) (V)⁶⁶: 6 g 3-Amino-2-methyl-6,7-methyldioxy-chinazolone-(4) werden in 3 l Isopropylalkohol in der Siedehitze gelöst und mit vier gehäuften Spatelspitzen Raney-Ni versetzt. Unter Rühren wird das Gemisch 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, anschließend vom Katalysator abfiltriert und die Lösung auf die Hälfte des Volumens eingengt. Die in der Kälte ausfallenden Kristalle werden abgesaugt und aus Isopropylalkohol umkristallisiert. Ausb.: 88% d. Th., glänzende Blättchen vom Schmp. 346,5° (Zers.).

C₁₀H₈N₂O₃. Ber. C 58,87, H 3,95. Gef. C 58,93, H 3,78.

IR-Spektren⁶⁸⁻⁷⁰

Aus den Spektren der 6-Acylaminoester Ia, Ib und Ic kann abgeleitet werden, daß ein aromatischer (3,4 μ , 6,72 μ) Äther (8,00 μ , 9,65 μ und 10,75 μ — charakteristisch für Verbindungen des Methyldioxybenzols⁶⁷ —) vorliegt, der 1,2,4,5-tetrasubstituiert (12,4 μ , 12,75 μ) ist und eine N-monosubstituierte Säureamid- (3,08 μ , 6,00 μ Amid I, 6,18 μ , 6,52 μ Säureamid II), eine Estergruppe (5,92 μ) und aliphatische Reste (3,4 μ , 6,8—8,7 μ) besitzt.

Durch die Umsetzung mit Hydrazinhydrat treten neue Aminstickstoffbanden (3,05 μ , 3,15 μ) in Erscheinung. Die durch den Ester verursachte Absorption bei 5,92 μ entfällt.

⁶⁶ S. S. Bedi und K. S. Narang, J. Indian Chem. Soc. **13**, 253 (1936).

⁶⁷ H. M. Fales und W. C. Wildman, Analyt. Chem. **29**, 904 (1957).

⁶⁸ H. Culbertson, J. C. Decius und B. E. Christensen, J. Amer. Chem. Soc. **74**, 4834 (1952).

⁶⁹ A. Weissberger, Technique Organic Chem., Interscience, New York 1956, Bd. IX, 187.

⁷⁰ W. Brügel, Einführung Ultrarotspektroskopie, 2. Aufl., Steinkopff, Darmstadt 1957.