

Über eine neuartige Synthese substituierter 5-Hydroxychinazoline

Von

F. Wessely, E. Zbiral und H. Sturm

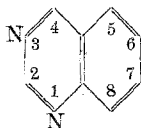
Aus dem Organisch-chemischen Institut der Universität Wien

Mit 1 Abbildung

(Eingegangen am 12. Juli 1962)

Durch Einwirkung von Basen der allgemeinen Formel $R_2C(NH_2):NH$ ($R_2 = H, \text{Alkyl, Aryl, } OCH_3, SCH_3, NH_2$) auf o-Chinolacetate, die am C-6 einen Rest R_3CO ($R_3 = H$ oder Alkyl) tragen, lassen sich in durchschnittlich guter Ausbeute substituierte 5-Hydroxychinazoline darstellen. Diese tragen im Heteroring in 2- und 4-Stellung die Reste R_2 bzw. R_3 , im Benzolanteil außer der OH-Gruppe noch die jeweiligen Alkylsubstituenten des Chinolacetates.

Für das Ringsystem des Chinazolins (1,3-Benzodiazin) gibt es mehrere Synthesen¹, die alle den Heteroring an den mehr oder weniger substituierten Benzolring ankondensieren. In den weitaus meisten Fällen geht man von Benzolderivaten aus, die das N-1- und das C-4-Atom des gewünschten Chinazolinsystems in einer geeigneten Form in o-Stellung gebunden haben.

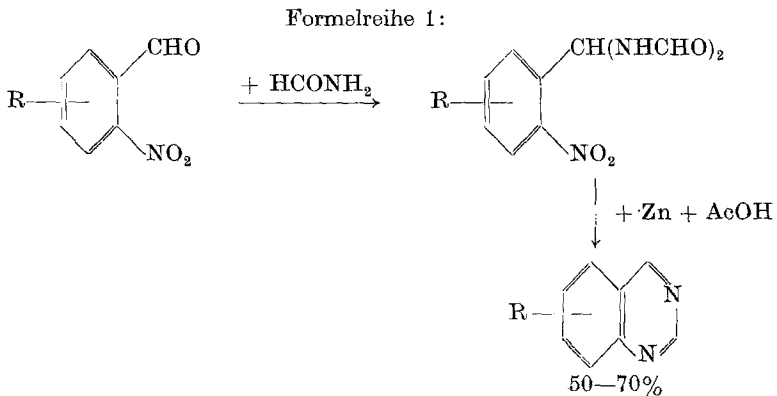


Für nur im Benzolring substituierte Chinazolinderivate erwiesen sich 1. die Synthese nach *Riedel*² und 2. die Enthaloxygenierung von 4-Chlorchinazolinen als brauchbare Darstellungsmethoden. Die Synthese nach *Riedel* geht

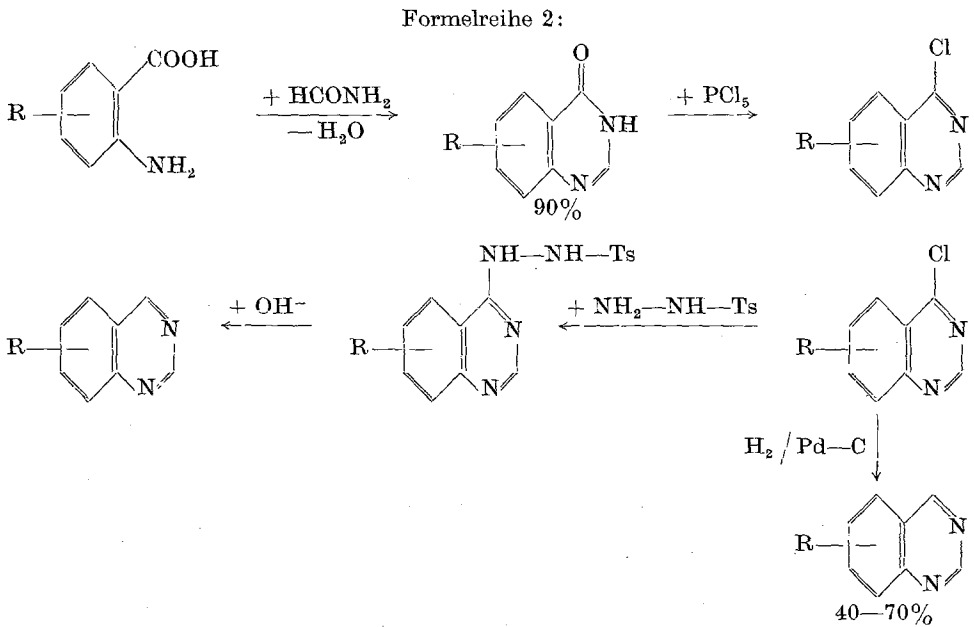
¹ Ausführlichere Darstellung: „Heterocyclic Compounds“ ed. by *R. C. Elderfield*; Wiley 1957, S. 328ff.; vgl. auch *H. Sturm*, Diss. Univ. Wien 1962.

² *J. D. Riedel*, D. R. Pat. 174 941; Friedl. Fortschr. Teerf. **8**, 1238 (1905); vgl. auch *M. T. Bogert* und *E. M. McCollm*, *J. Amer. Chem. Soc.* **49**, 2650 (1927).

von geeignet substituierten o-Nitrobenzaldehyden aus, die allerdings oft sehr schlecht zugänglich sind (Formelreihe 1).



Durch Umsetzung von PCl_5 mit 4-Chinazolonen, die durch zahlreiche, vor allem von Anthranilsäure³ oder Anthranilsäurederivaten ausgehende Synthesen gut zugänglich sind, erhält man die 4-Chlorchinazoline. Diese lassen sich entweder durch katalytische Reduktion⁴ oder über die 4-(N'-Toluy-p-sulphonylhydrazino)-chinazolinverbindungen⁵ in die nur mehr im Benzolteil substituierten Chinazoline überführen (Formelreihe 2).



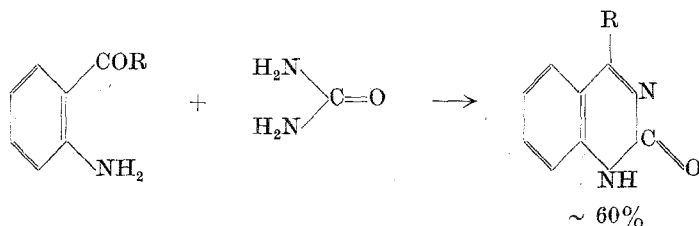
³ St. v. Niementowski, J. prakt. Chem. [2] **51**, 564 (1895).

⁴ W. L. F. Armarego, J. Appl. Chem. **1961**, 11, 70.

⁵ W. L. F. Armarego, J. Chem. Soc. [London] **1962**, 561.

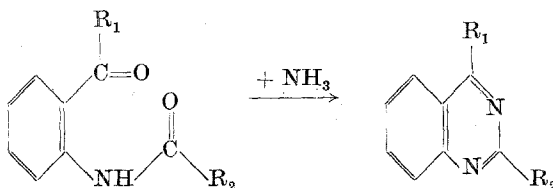
Die in 2- oder 4-Stellung durch verschiedene Reste (z. B.: OCH_3 , SCH_3 , NH_2) substituierten Chinazoline erhält man durch nucleophile Substitution aus den 2- bzw. 4-Chlorchinazolinen¹. Von letzteren sind aber nur die 4-Chlorchinazoline über die 4-Chinazolone leicht erhältlich, während es für die 2-Chinazolone nur eine einzige, von o-Aminobenzaldehyden oder -phenylketonen ausgehende Synthese⁶ gibt (Formelreihe 3).

Formelreihe 3:



In 2- oder 4-Stellung durch Alkyl- oder Arylgruppen substituierte Chinazoline kann man aus o-Acylamino-benzaldehyden oder -phenylketonen⁷ (Formelreihe 4) oder durch Umsetzung von N-Arylacyl-nitriliumsalzen mit Verbindungen RCN ($\text{R} = \text{Alkyl, Aryl}$)⁸ darstellen.

Formelreihe 4:



Unsere Synthese geht von in der 5-Stellung unsubstituierten o-Chinolacetaten aus, die am C-Atom 6 als Substituenten $-\text{COR}_3$ ($\text{R}_3 = \text{H, Alkyl}$) tragen⁹. Diese setzen wir mit Basen vom Typ $\text{R}_2-\text{C} \begin{matrix} \text{NH} \\ \text{NH}_2 \end{matrix}$ (z. B. Amidinen) um. Die Reaktion verläuft glatt in einer Stufe und in durchschnittlich guter Ausbeute nach folgendem Schema.

Zu einer äthanolischen Lösung der freien Base wird das Chinolacetat, ebenfalls in Äthanol gelöst, zugesetzt. So können wir, sehr wahrscheinlich allgemein, Chinazolinverbindungen herstellen, die in der 5-Stellung eine Hydroxylgruppe und in den Stellungen 6, 7 und 8 Alkyl oder Arylreste gebunden haben. Der Substituent in Stellung 4 hängt von dem im

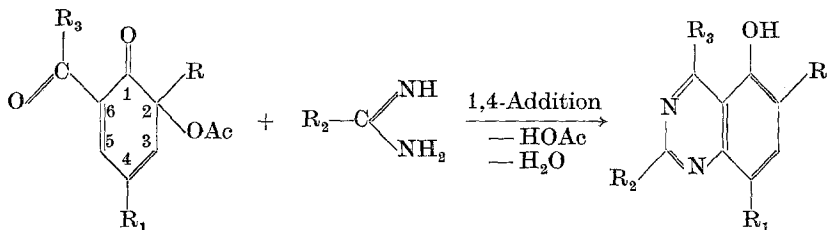
⁶ S. Gabriel und R. Stelzner, Ber. dtsch. chem. Ges. **29**, 1313 (1896).

⁷ A. Bischler und M. Lang, Ber. dtsch. chem. Ges. **28**, 279 (1895). Vgl. auch: K. Schofield, T. Swain und R. S. Theobald, J. chem. Soc. [London] **1952**, 1924.

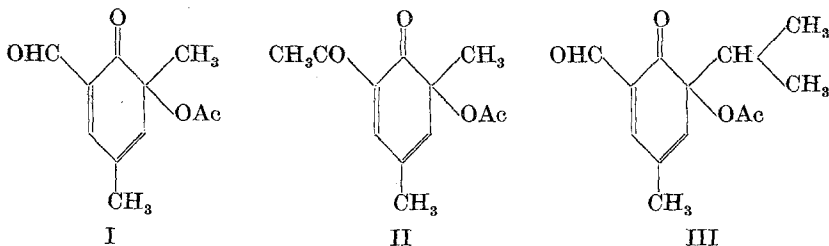
⁸ H. Meerwein, P. Laasch, R. Mersch und J. Nentwig, Chem. Ber. **89**, 224 (1956).

⁹ E. Zbiral, F. Wessely und H. Sturm, Mh. Chem. **93**, 15 (1962).

Formelreihe 5:



Chinolacetat in der 6-Stellung gebundenen Substituenten R_3CO- , der in der 2-Stellung des Chinazolins stehende Rest von der Konstitution der als zweiter Reaktant verwendeten Base ab. Die bisher von uns dargestellten Verbindungen sind der Tab. 1 zu entnehmen.

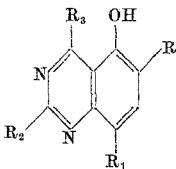


Wie ein Vergleich mit den oben angeführten bisherigen Synthesen für derartige Verbindungen zeigt, dürfte unserer Methode vor allem zur Darstellung von in der 2-Stellung durch die Reste OCH_3 , SCH_3 und NH_2 substituierten 5-Hydroxychinazolinen einige Bedeutung zukommen. Leider konnten wir aus Chinolacetaten vom Typ I bzw. II, bei denen aber die Alkylgruppe in 4-Stellung fehlt, nicht die erwarteten Chinazolinverbindungen fassen. Es trat unter den angewandten Reaktionsbedingungen nur Bildung dunkler, hochmolekularer Harze ein. Der Grund für dieses Verhalten ist uns noch nicht klar. Ein ähnliches Verhalten wurde von uns schon früher⁹ bei der Einwirkung von wässriger $NaOH$ auf die gleichen Chinolacetate beobachtet. Auch dort bildeten sich aus I und II durch 1,4-Addition in glatter Reaktion Resorcinderivate, während das Fehlen des Alkylrestes in 4-Stellung ebenfalls Verharzung verursachte. Durch diese Befunde wird unsere Synthese also darauf beschränkt, daß die Substituenten in 6- bzw. 8-Stellung des Chinazolinsystems (im Chinolacetat in 2- bzw. 4-Stellung) ungleich H sein müssen. Es ist uns bisher nicht gelungen, bestimmte, an diesen Stellen stehende Alkylreste nachträglich zu eliminieren¹⁰.

Für Ia wurde die Konstitution eines 5-Hydroxy-6,8-dimethylchinazolins durch Mischschmp. mit einem nach der Synthese von Riedel² (Formel-

¹⁰ Vgl. dazu: E. Zbiral, Mh. Chem. 93, 1203 (1962).

Tabelle 1

		Reaktionsprodukt	
o-Chinol- acetat	Amidin bzw. Harnstoffderivat $\text{R}_2-\text{C} \begin{array}{l} \text{NH} \\ \text{NH}_2 \end{array}$		Ausb. % d. Th. *
I	$\text{R}_2 = \text{H}$	Ia: $\text{R} = \text{R}_1 = \text{CH}_3$ $\text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{H}$	70
I	$\text{R}_2 = \text{CH}_3$	Ib: $\text{R} = \text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{CH}_3$ $\text{R}_3 = \text{H}$	86
I	$\text{R}_2 = \text{C}_6\text{H}_5$	Ic: $\text{R} = \text{R}_1 = \text{CH}_3$ $\text{R}_2 = \text{C}_6\text{H}_5$ $\text{R}_3 = \text{H}$	86
I	$\text{R}_2 = \text{OCH}_3$	Id: $\text{R} = \text{R}_1 = \text{CH}_3$ $\text{R}_2 = \text{OCH}_3$ $\text{R}_3 = \text{H}$	67
I	$\text{R}_2 = \text{SCH}_3$	Ie: $\text{R} = \text{R}_1 = \text{CH}_3$ $\text{R}_2 = \text{SCH}_3$ $\text{R}_3 = \text{H}$	65
I	$\text{R}_2 = \text{NH}_2$	If: $\text{R} = \text{R}_1 = \text{CH}_3$ $\text{R}_2 = \text{NH}_2$ $\text{R}_3 = \text{H}$	38 **
I	$\text{R}_2 = \text{N}(\text{CH}_3)_2$	Ig: $\text{R} = \text{R}_1 = \text{CH}_3$ $\text{R}_2 = \text{N}(\text{CH}_3)_2$ $\text{R}_3 = \text{H}$	43
II	$\text{R}_2 = \text{CH}_3$	IIa: $\text{R} = \text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{CH}_3$	63
II	$\text{R}_2 = \text{NH}_2$	IIb: $\text{R} = \text{R}_1 = \text{R}_3 = \text{CH}_3$ $\text{R}_2 = \text{NH}_2$	42 **
III	$\text{R}_2 = \text{NH}_2$	IIIa: $\text{R} = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$ $\text{R}_1 = \text{CH}_3$ $\text{R}_2 = \text{NH}_2$ $\text{R}_3 = \text{H}$	42 **

* Bezogen auf das Chinolacetat.

** Als Diacetat.

reihe 1) aus dem 2-Hydroxy-3,5-dimethyl-6-nitro-benzaldehyd dargestellten authentischen Präparat bewiesen. Außerdem verglichen wir das UV-Absorptionsspektrum von Ia mit dem des 5-Hydroxychinazolins⁵, das wir der Güte von Herrn Dr. W. L. F. Armarego⁵ verdanken. Außer einer geringen bathochromen Verschiebung der Extremwerte von Ia gegenüber der Vergleichssubstanz entsprechen die Spektren einander vollständig. Auf Grund der berechtigten Annahme, daß die nach der Formelreihe 5 zu Ia führende Einwirkung der Base auf das Chinolacetat in den anderen Fällen analog verläuft, schreiben wir den anderen von uns erhaltenen Chinazolinderivaten die in der Tab. 1 angegebenen Formeln

Ib—IIIa zu. Dies wird außerdem durch die in allen Fällen mit den erwarteten Werten übereinstimmenden Analysenresultate und durch die von einigen Chinazolinderivaten aufgenommenen UV-Spektren bewiesen (Abb. 1).

Bei einem in 2- oder 4-Stellung durch NH_2 substituierten Chinazolinderivat (z. B.: If, IIb und IIIa) kann Tautomerie zwischen der Amino-(Chinazolin-)form (A) und der Imino-(Chinazolone-)form (B) vorliegen.

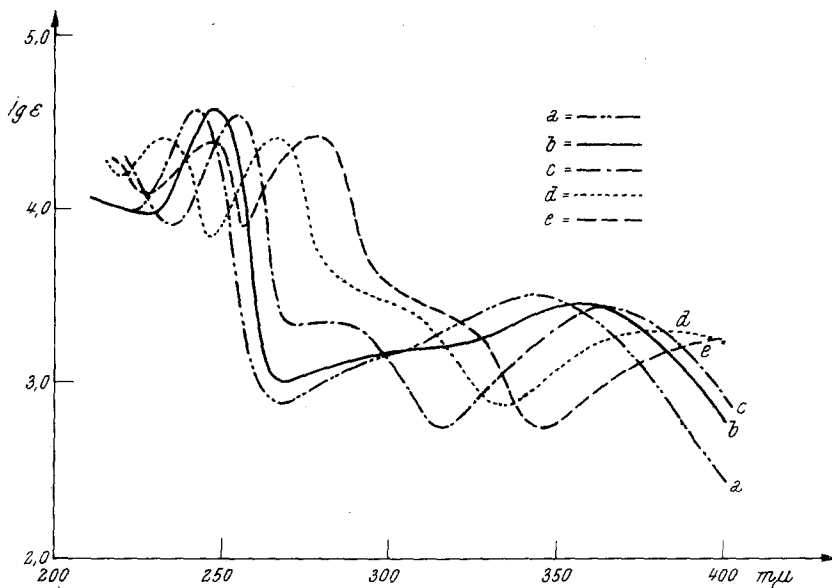
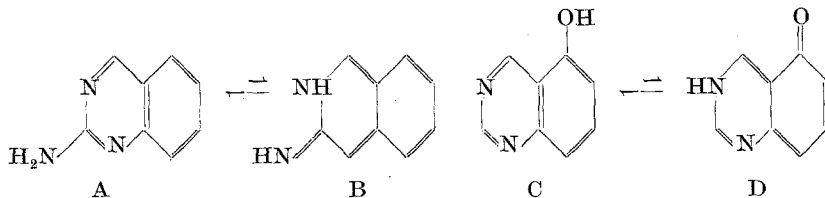


Abb. 1. UV-Absorptionsspektren in Äthanol
(a 5-Hydroxychinazolin; b Substanz Ia; c Substanz Id; d Substanz If; e Substanz Ig)

Beim 4-Aminochinazolin liegt, wie durch Vergleich der Spektren von 4-Aminochinazolin und 4-Acetaminochinazolin festgestellt wurde¹¹, das Gleichgewicht auf der Seite der Aminoform. Zu dem gleichen Ergebnis kommt man durch Vergleich der Spektren von If und Ig (Ig = Dimethylaminoverbindung). Auch If liegt also, zumindest in Alkohol, in der Aminoform vor.



¹¹ J. M. Hearn, R. A. Morton und J. C. E. Simpson, J. Chem. Soc. [London] 1951, 3318.

5-Hydroxychinazoline (C) könnten im Gleichgewicht mit ihrer chinoiden Form (D) stehen. Nach *Armarego*⁵ ist D jedoch auszuschließen. Er folgert dies aus der Ähnlichkeit der Spektren von 5- (oder 7-)Hydroxychinazolinen mit 1. den Spektren der 6- und 8-Isomeren, bei denen gar keine chinoide Form auftreten kann und 2. den Spektren der 5- (oder 7-) Methoxychinazoline.

Experimenteller Teil

Allgemeines

Zu einer ca. 0,3 m Lösung eines Amidins bzw. Harnstoffderivates (3 Mole) in absol. Äthanol (hergestellt durch Umsetzung des Hydrochlorids mit einer äquimolekularen Menge Natriumäthoxyd in absol. Äthanol) wurde bei Raumtemp. eine Lösung von 1 g des Chinolacetates in 50—60 ml absol. Äthanol (1 Mol) unter mechanischem Rühren langsam zugetropft. Nach beendeter Zugabe des Chinolacetates ließen wir die Lösung entweder 12 Stdn. bei Raumtemp. stehen oder hielten sie 30—45 Min. in leichtem Sieden; sie hatte sich dann orange bis rot gefärbt. Nun wurde der Alkohol bei 12 Torr fast bis zur Trockene abdestilliert, der Rückstand mit einigen ml Wasser versetzt und in die wässrige Lösung CO₂ bis pH ca. 7 eingeleitet, wobei die entsprechenden Chinazoline, meist schon sehr rein, ausfielen und abgesaugt wurden. (In einigen Fällen ätherten wir das Filtrat bei den pH-Werten 5—6, 6—7 und 7—8 jedesmal mehrmals kräftig aus. Dabei konnte jedoch keine nennenswerte Erhöhung der Ausb. erreicht werden.) Die weitere Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Sublimation im Vakuum (0,1 Torr/ca. 110—150°) und Umkristallisieren aus Methanol oder Methanol—Wasser. Die Verbindungen Ia, IIa und IIIa, deren Rohprodukte wesentlich unreiner als in den anderen Fällen waren, reinigten wir durch Überführung in ihre Diacetate und nachfolgende Verseifung mit methanol. H₂SO₄. Die Ausb. sind in der Tab. 1 angegeben.

Spezielles

5-Hydroxy-6,8-dimethylchinazolin (Ia): Durch Einwirkung einer Lösung von Formamidin¹² in absol. Äthanol auf 2,4-Dimethyl-6-formyl-2-acetoxycyclohexadienon (I)⁹ erhielten wir Ia nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift. Nach Sublimation (0,01 Torr/110—130°) und Umkristallisieren aus Methanol: Schmp. 208—209°.

C₁₀H₁₀N₂O (174,2). Ber. C 68,95, H 5,79, N 16,08.

Gef. C 68,95, H 5,97, N 16,23.

Das Vergleichspräparat für Ia wurde durch eine vom 2-Hydroxy-3,5-dimethyl-6-nitrobenzaldehyd ausgehende Synthese nach *Riedel*² dargestellt. Der Mischschmp. von Ia mit der Vergleichssubstanz zeigte keine Depression. (Der 2-Hydroxy-3,5-dimethyl-6-nitrobenzaldehyd wurde aus dem 2,4-Dimethyl-5-nitrophenol¹³ durch *Reimer-Tiemann*-Synthese in Analogie zum 2-Hydroxy-6-nitrobenzaldehyd¹⁴ dargestellt; Schmp. 69—71°.)

¹² A. Pinner, Ber. dtsch. chem. Ges. **16**, 354 (1883).

¹³ A. Robertson und R. Robinson, J. chem. Soc. [London] **1927**, 2201.

¹⁴ J. N. Ashley, W. H. Perkin und R. Robinson, J. chem. Soc. [London] **1930**, 382.

5-Hydroxy-2,6,8-trimethylchinazolin (Ib): Durch Einwirkung von Acetamidin¹⁵ auf I, Schmp. 224,5—225,5°.

$C_{11}H_{12}N_2O$ (188,2). Ber. C 70,18, H 6,43, N 14,88.
Gef. C 69,92, H 6,27, N 14,79.

5-Hydroxy-2-phenyl-6,8-dimethylchinazolin (Ic): Durch Einwirkung von Benzamidin¹⁵ auf I, Schmp. 248,5—250°.

$C_{16}H_{14}N_2O$ (250,3). Ber. C 76,78, H 5,64, N 11,19.
Gef. C 76,57, H 5,71, N 11,29.

5-Hydroxy-6,8-dimethyl-2-methoxychinazolin (Id): Durch Einwirkung von O-Methyl-isoharnstoff¹⁶ auf I, Schmp. 211—212°.

$C_{11}H_{12}N_2O_2$ (204,2). Ber. C 64,69, H 5,92, N 13,72.
Gef. C 64,92, H 6,17, N 13,54.

5-Hydroxy-6,8-dimethyl-2-(S-methyl)-chinazolin (Ie): Durch Einwirkung von S-Methyl-isothioharnstoff¹⁷ auf I, Schmp. 231—232°.

$C_{11}H_{12}N_2SO$ (220,2). Ber. C 60,00, H 5,45, N 12,75, S 14,55.
Gef. C 60,54, H 5,90, N 12,71, S 14,62.

5-Hydroxy-6,8-dimethyl-2-aminochinazolin (If): Durch Einwirkung von Guanidin auf I.

Zur quantitativen Ausbeutebestimmung und Reinigung versetzten wir das nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift erhaltene Rohprodukt mit einigen ml Acetanhydrid und 4—5 Tropfen Pyridin. Nach 12stdg. Stehen bei Raumtemp. wurden die ausgefallenen weißen Kristalle (*Diacetat* von If) abgesaugt. Ausb.: 38% d. Th. (bezogen auf I). Nach Umkristallisieren aus Benzol: Schmp. 264—266°.

$C_{14}H_{15}N_3O_3$ (273,3). Ber. C 61,53, H 5,53, N 15,38.
Gef. C 61,66, H 5,83, N 15,34.

Zur Verseifung kochten wir das *Diacetat* von If 5 Stdn. mit einer Mischung von Methanol und 20proz. H_2SO_4 (1:1). Nach Entfernen des Methanols bei 12 Torr wurde die Lösung mit $NaHCO_3$ neutralisiert. Das dabei anfallende rote, kristallisierte Produkt lieferte nach dem Umkristallisieren aus Methanol gelbe Nadeln (If), die sich jedoch mehr oder weniger rasch wieder rot färbten; Schmp. 240—245°. (Bei ca. 80—90° trat Farbwechsel von Rot nach Hellgelb ein.)

Auch durch Sublimation des Rohproduktes (0,01 Torr/120—210°) und Umkristallisieren des Sublimates konnte If (in gleicher Ausb. wie durch Acetylierung und Verseifung) erhalten werden.

$C_{10}H_{11}N_3O$ (189,2). Ber. C 63,47, H 5,86, N 22,21.
Gef. C 62,82, H 5,55, N 22,26.

5-Hydroxy-6,8-dimethyl-2-(dimethylamino)-chinazolin (Ig): Durch Einwirkung von N,N-Dimethylguanidin¹⁸ auf I, Schmp. 176—177°.

$C_{12}H_{15}N_3O$ (217,2). Ber. N 19,34. Gef. N 18,97.

¹⁵ Org. Synth., Coll. Vol. I, p. 5 (1948).

¹⁶ Org. Synth. 34, p. 68 (1954).

¹⁷ F. Arndt, Ber. dtsch. chem. Ges. 54, 2237 (1921).

¹⁸ R. Phillips und H. T. Clark, J. Amer. Chem. Soc. 45, 1756 (1923).

5-Hydroxy-2,4,6,8-tetramethylchinazolin (IIa): Durch Einwirkung von Acetamidin¹⁵ auf II⁹, Schmp. 212—213°.

C₁₂H₁₄N₂O (202,2). Ber. C 71,26, H 6,98, N 13,85.
Gef. C 71,38, H 7,09, N 14,28.

5-Hydroxy-4,6,8-trimethyl-2-aminochinazolin (IIb): Durch Einwirkung von Guanidin auf II. Das Rohprodukt wurde wie bei If mit Acetanhydrid—Pyridin acetyliert und das *Diacetat* von IIb in einer Ausb. von 42% (bez. auf II) erhalten. Nach Umkristallisieren aus Benzol: Schmp. 169—170° (Umwandlung bei 163°).

C₁₅H₁₇N₃O₃ (287,3). Ber. C 62,70, H 5,96, N 14,63.
Gef. C 62,60, H 5,91, N 14,55.

5-Hydroxy-6-isopropyl-8-methyl-2-aminochinazolin (IIIa): Die Darstellung des *2-Isopropyl-4-methyl-6-formyl-2-acetoxy-cyclohexadienons* (III) erfolgte analog zur Darstellung des *2,4-Dimethyl-6-formyl-2-acetoxy-cyclohexadienons*⁹ durch Bleitetraacetatoxydation von *2-Isopropyl-4-methyl-6-formylphenol* (dargestellt aus dem *2-Isopropyl-4-methylphenol*¹⁸ durch Formylierung nach Duff²⁰) in CHCl₃. Ausb.: 26% d. Th. Schmp. 79—83°.

Das UV-Spektrum von III entsprach vollkommen dem eines o-Chinolacetates (besonders dem Spektrum von I⁹).

Das durch Umsetzung von III mit Guanidin erhaltene Rohprodukt wurde wie bei If mit Acetanhydrid—Pyridin zum *Diacetat* von IIIa acetyliert. Ausb.: 42% (bezogen auf III). Nach Umkristallisieren aus Benzol: Schmp. 189—191°.

C₁₆H₁₉N₃O₃ (301,3). Ber. C 63,77, H 6,36, N 13,95.
Gef. C 63,85, H 6,90, N 13,93.

Die Mikroanalysen wurden von Herrn Dr. J. Zak im Mikroanalytischen Laboratorium des Anorganisch- und Physikalisch-chemischen Institutes der Universität Wien sowie von Herrn H. Bieler im Organisch-chemischen Institut durchgeführt.

Den Bayerwerken, Leverkusen, danken wir für die Überlassung von Chemikalien.

¹⁸ R. Stroh, R. Seydel und W. Hahn, *Angew. Chem.* **69**, 699 (1957).

²⁰ J. C. Duff, *J. chem. Soc.* [London] **1941**, 547.