

Synthesen von Heterocyclen, 126. Mitt.:

Über Reaktionen des N-Methylisatosäureanhydrids

Von

W. Steiger, Th. Kappe und E. Ziegler*

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Graz

(Eingegangen am 3. Januar 1969)

Harnstoffe und Thioharnstoffe bzw. Carbodiimide reagieren beim Verschmelzen mit N-Methylisatosäureanhydrid (1) zu Derivaten des Chinazolins. Die Umsetzung kann auch in siedendem DMF durchgeführt werden.

Syntheses of Heterocycles, CXXVI: Reactions of N-Methylisatoic anhydride

N-Methylisatoic anhydride (1) reacts with ureas, thioureas, and carbodiimides yielding derivatives of quinazoline.

In einer Reihe von Mitteilungen^{1, 2} ist über die cyclisierende Kondensation des Isatosäureanhydrids mit Harnstoff-, Thioharnstoff- und Isothioharnstoff-Derivaten, ferner mit Carbodiimiden, Cyanamiden, Anilen und Amidinen bzw. Thioamidinen berichtet und gezeigt worden, daß hierbei verschiedene Abkömmlinge des Chinazolins entstehen.

Ob auch N-Methylisatosäureanhydrid (1) nach den erwähnten Verfahren zur Herstellung von Chinazolinen geeignet ist, soll anschließend dargetan werden. *Steiger* und *Miller*³ haben bisher lediglich **1** mit Alkoholen, Phenolen und Amininen umgesetzt und hierbei die entsprechenden Anthranilsäureester und -amide erhalten.

* Herrn Univ.-Prof. Dr. *Marius Rebek* in Freundschaft zum 80. Geburtstag gewidmet.

¹ *Th. Kappe, W. Steiger und E. Ziegler*, Mh. Chem. **98**, 214 (1967).

² *E. Ziegler, W. Steiger und Th. Kappe*, Mh. Chem. **99**, 1499 (1968); **100**, 146, 150 (1969).

³ *R. P. Steiger und E. B. Miller*, J. Org. Chem. **24**, 1214 (1959).

Thioharnstoff selbst bzw. mono- und di-*aromatisch* substit. Thioharnstoffe geben mit **1** die entsprechenden 1-Methyl-4-oxo-2-thiono-1,2,3,4-tetrahydrochinazoline **2a—d** (s. Tab. 1). Aus mono- und di-*aliphatisch* substit. Thioharnstoffen und **1** erhält man hingegen N-Methylantranilsäureamide.

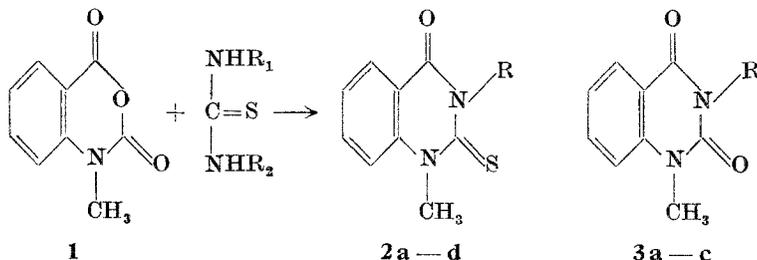


Tabelle 1. 1-Methyl-4-oxo-2-thiono-1,2,3,4-tetrahydro-chinazoline

| Thioharnstoff | | | Endprodukte | | | |
|----------------|----------------|-----------|-------------|--------------------|--------------------|----------------------|
| R ₁ | R ₂ | Nr. | R | Meth. ^a | Ausb., % d. Th. | Schmp., °C |
| H | H | 2a | H | A, B | 50 | 259—261 ^b |
| Phenyl | Phenyl | 2b | Phenyl | A | 59 | 287—289 ^c |
| o-Tolyl | o-Tolyl | 2c | o-Tolyl | A | 38 | 143—146 ^b |
| p-Tolyl | p-Tolyl | 2d | p-Tolyl | B | 40 | 160—161 ^b |
| Phenyl | H | 2b | Phenyl | B | 37 | 287—289 ^c |
| p-Tolyl | H | 2d | p-Tolyl | B | 43 | 160—161 ^b |

^a Allgemeine Arbeitsvorschriften s. Exper. Teil, die Schmelzpunkte stimmen mit den Angaben der Literatur sehr gut überein.

^b Analyse s. Exper. Teil.

^c G. Fortmann, J. prakt. Chem. [2] **55**, 132 (1897).

Tabelle 2. 1-Methyl-2,4-chinazolindione

| Harnstoff | | Endprodukte | | |
|-----------|-----------|--------------------|--------------------|----------------------|
| | Nr. | Meth. ^a | Ausb., % d. Th. | Schmp., °C |
| H | 3a | A, B | 55 | 268—269 ^b |
| Phenyl | 3b | A | 56 | 223—225 ^c |
| p-Tolyl | 3c | A | 65 | 252—254 ^d |

^a Allgemeine Arbeitsvorschriften s. Exper. Teil; die Schmelzpunkte stimmen mit den Angaben der Literatur sehr gut überein.

^b W. Abt, J. prakt. Chem [2] **39**, 148 (1889).

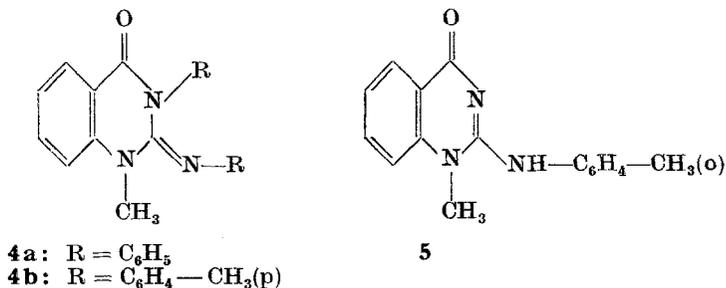
^c D. F. Deck und F. B. Dains, J. Amer. Chem. Soc. **55**, 4986 (1933).

^d G. Fortmann, J. prakt. Chem. [2] **55**, 131 (1897).

Analog verhält sich Harnstoff gegenüber **1**, denn er reagiert zum 1-Methyl-2,4-chinazolidion (**3a**), während mono- und di-*aromatisch* substit. Harnstoffe in 3-Stellung substit. Chinazolidione geben (**3b** und **c**). (Tab. 2).

Mono-*aliphatisch* substit. Harnstoffe kondensieren sich dagegen zum unsubstit. Chinazolidion **3a**, Diäthylharnstoff mit **1** aber zu N-Methyl-anthranilsäureäthylamid. Somit besteht auch hier ein Unterschied gegenüber dem Isatosäureanhydrid, das mit allen oben angeführten Verbindungen prinzipiell die entsprechenden Chinazoline gibt.

Diphenylcarbodiimid läßt sich mit **1** zum bereits bekannten⁴ 1-Methyl-3-phenyl-2-phenylimino-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin **4a** (26% d. Th.) umsetzen, Di-p-tolylcarbodiimid reagiert analog zum Chinazolin **4b** (42% d. Th.).



Auch bei der Reaktion von S-Äthyl-N,N'-diphenylisothioharnstoff mit **1** entsteht **4a**, u. zw. in weit besserer Ausbeute (53% d. Th.). S-Äthyl-o-tolyl-isothioharnstoff hingegen kondensiert sich mit **1** zu 1-Methyl-2-o-tolylamino-4-chinazolinon (**5**, 83% d. Th.).

Bezüglich der Reaktionsmechanismen sei auf die vorhergehenden Mitteilungen^{1, 2} verwiesen.

Die vorliegende Arbeit wurde mit Unterstützung der J. R. Geigy AG, Basel, durchgeführt, wofür wir danken.

Experimenteller Teil

1. Methode A

Molare Mengen von N-Methylisatosäureanhydrid und dem jeweiligen Thioharnstoff bzw. Harnstoff werden vermischt und bis zur lebhaften Gasentwicklung erhitzt (auf etwa 150—180°, 2—4 Stdn.). Bei Nachlassen der Gasentwicklung wird sodann für 20 Min. die Temp. um 15—20° gesteigert. Die erstarrte, zerriebene Schmelze kann aus Äthanol bzw. n-Butanol unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert werden.

⁴ H. McCoy, Amer. Chem. J. **21**, 158 (1898).

2. Methode B

Molare Mengen von N-Methylisatosäureanhydrid und der jeweiligen Reaktionskomponente werden in DMF 8 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels reibt man mit wenig Methanol an, filtriert und kristallisiert aus Äthanol bzw. n-Butanol um.

3. 1-Methyl-4-oxo-2-thiono-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin (2a)

$C_9H_8N_2OS$. Ber. S 16,68. Gef. S 16,55.

4. 1-Methyl-4-oxo-2-thiono-3-o-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin (2c)

$C_{16}H_{14}N_2OS$. Ber. S 11,36. Gef. S 11,28.

5. 1-Methyl-4-oxo-2-thiono-3-p-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin (2d)

$C_{16}H_{14}N_2OS$. Ber. S 11,36. Gef. S 11,07.

6. 1-Methyl-4-oxo-3-p-tolyl-2-p-tolylimino-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin (4b)

$C_{23}H_{31}N_3O$. Ber. C 77,72, H 5,96, N 11,82.
Gef. C 77,74, H 5,83, N 11,74.

7. 1-Methyl-2-o-tolylamino-4(1H)-chinazolinon (5)

$C_{16}H_{15}N_3O$. Ber. C 72,43, H 5,70, N 15,84.
Gef. C 72,42, H 5,61, N 15,70.