

**Chinazolinone, 2. Mitt.¹:
Synthese und einige Reaktionen von 2-Azidomethyl-3-aryl-
4-chinazolinonen**

Rainer Domanig

Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie, Universität Innsbruck,
A-6020 Innsbruck, Österreich

*(Eingegangen 10. Februar 1981. Revision 14. April 1981.
Angenommen 6. Mai 1981)*

Quinazolinones, 2. Syntheses and Some Reactions of 2-Azido-methyl-3-aryl-4-quinazolinones

Starting with the chloromethyl compounds **7** the new 2-azidomethyl-3-aryl-4-quinazolinones **8 a-h** were prepared, some of which have been reduced so far to the corresponding amines **9 a, b, e, g** by H₂S in good yield. As a first example for the capability of the azides **8** to undergo 1,3-dipolar cycloaddition the 2-quinazolinmethyl-1,2,3-triazol-4,5-dicarboxylic acid dimethylesters **11 b, e, g** were prepared by reacting **8** with dimethylacetylenedicarboxylate (**10**).

(Keywords: 2-Azidomethyl-quinazolinones, syntheses; Cycloaddition; Reduction with H₂S)

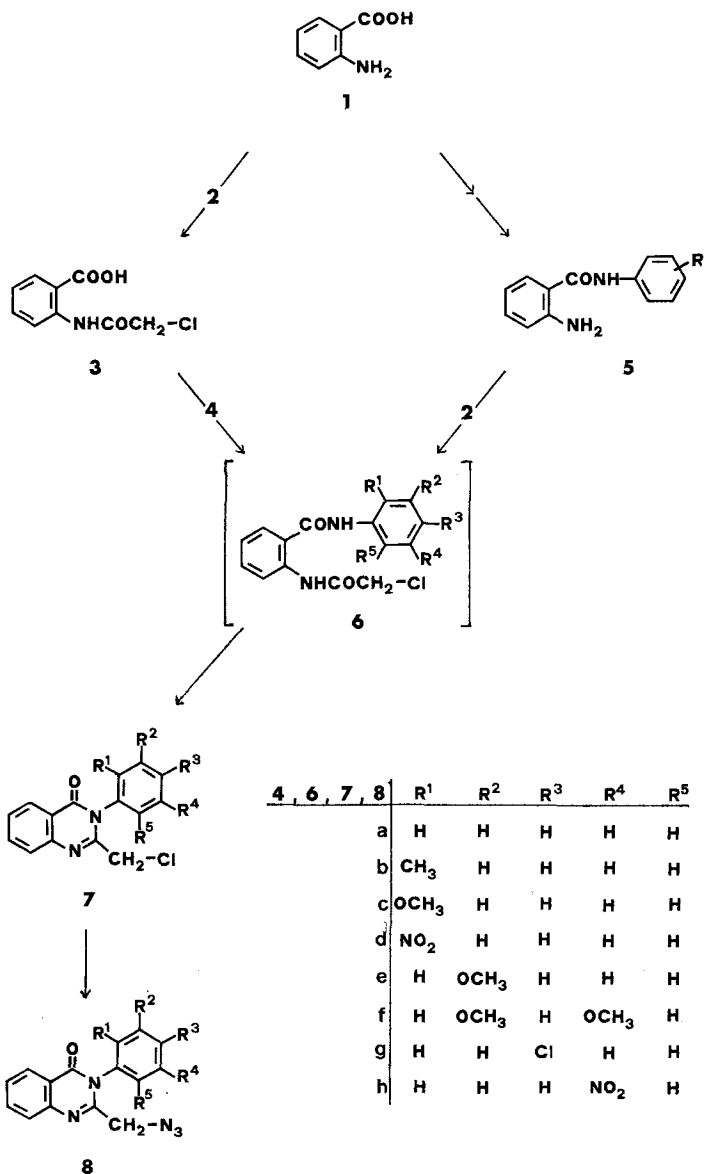
Einleitung

Zahlreiche Verbindungen mit dem 4-Chinazolinonringsystem zeigen ein interessantes pharmakologisches Wirkungsspektrum². Die Azide **8** sind die Startverbindungen für unsere Versuche, neue Heterocyklen, die dieses Ringsystem enthalten, zu synthetisieren. Über thermolytische und photochemische Reaktionen mit **8**, sowie über den Einsatz der aus **8** gut zugänglichen Amine **9** zur Heterocyclensynthese soll später berichtet werden³.

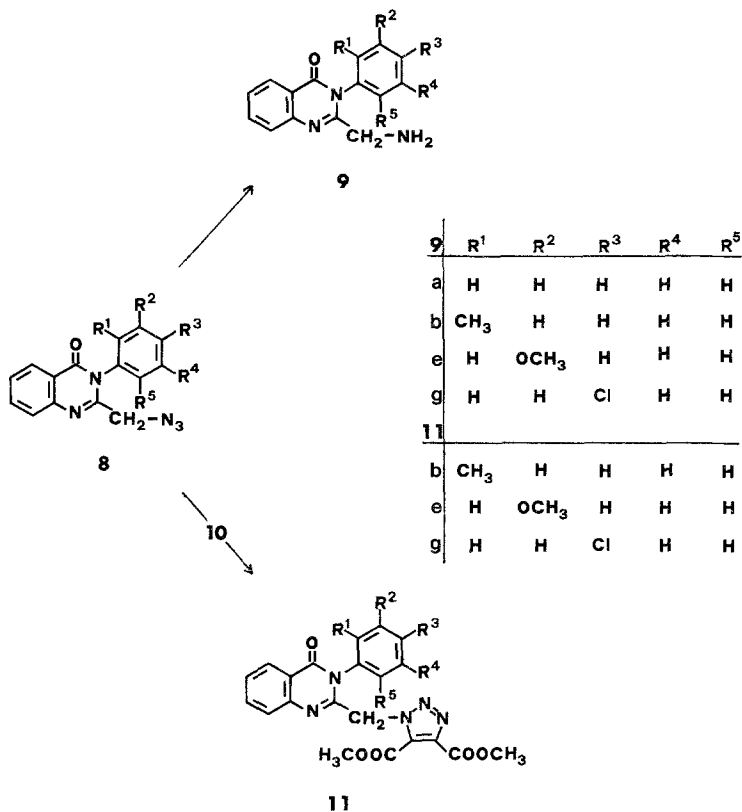
Als erste orientierende Versuche, Cycloadditionen mit **8** durchzuführen, wurden einige Azide **8** mit Acetylendicarbonsäuredimethylester **10** umgesetzt und die Triazolester **11 e, b** und **g** synthetisiert.

Synthesen

Die Darstellung der zum Teil literaturbekanntten 2-Chlormethyl-3-aryl-4-chinazolinone **7 a-h** erfolgte durch Umsatz von N-Chloracetyl-



anthranilsäure **3** und den Anilinen **4** in siedendem Toluol, mit POCl₃ als Kondensationsmittel⁴. Diesem Syntheseweg wurde der Vorrang gegeben gegenüber dem von russischen Autoren angegebenen Weg, der, ausgehend von Anthranilsäureaniliden **5**, mit **2** unter gleichzeitiger Acylierungs- und Ringschlußreaktion **7** ergibt⁵.



Der hier durchgeführte Ringschluß **3** + **4** → **7**, über die im allgemeinen nicht isolierte Zwischenstufe **6**, erfolgt meist rasch und mit guten Ausbeuten (40—70%). Beim Einsatz des wenig basischen *o*-Nitroanilins **4d** war die Cyclisierung nach der üblichen Reaktionszeit (2 h) nicht vollständig. Beim Umkristallisieren des bei diesem Umsatz anfallenden Rohproduktes mit *EtOH*, fiel als erstes ein in langen gelben Nadeln kristallisierendes Produkt aus, das als **6d** identifiziert werden konnte (Ausbeute 26% d. Th.); erst beim Einengen bzw. Abkühlen der filtrierten Lösung fällt **7d** in 23% Ausbeute aus. Wird die Kondensationszeit jedoch auf 4,5 h verlängert, erhält man nur **7d** in 52% Ausbeute.

Der Austausch von Cl gegen die N₃-Gruppe (**7** → **8**) wurde mit NaN₃ in absol. *DMF* bei RT durchgeführt. In diesem Lösungsmittel verläuft die Reaktion wesentlich rascher und mit besseren Ausbeuten als in siedendem *EtOH*.

Die Azide **8**, kristalline, meist schwach gelbliche Verbindungen, sind gefahrlos zu handhaben. Sie sind im allgemeinen recht stabil und bleiben auch bei längerem Stehen an der Luft und im Sonnenlicht unverändert. Sie sind in kalten konzentrierten Säuren löslich und lassen sich durch Zugabe von Wasser unzeretzt ausfällen. Mit etherischer HCl lassen sich hygroskopische und zersetzliche Hydrochloride darstellen (**8g**, **8e** · HCl).

Die Darstellung von 2-Aminomethyl-3-aryl-4-chinazolinonen des Typs **9** ist vereinzelt beschrieben worden^{6,7}. Ausgehend von 2-Halomethylverbindungen des Typs **7** konnten einige Amine via *Gabriel*-synthese in Ausbeuten zwischen 18 und 45% synthetisiert werden. Die hier beschriebene Darstellungsmethode über die Azide **8** verläuft wesentlich einfacher, rascher und mit sehr guten Ausbeuten (**7** → **8** verläuft praktisch quantitativ, **8** → **9** mit 80—90%). Da bekannt war, daß Hydridreduktionsmittel die C=N-Doppelbindung des Chinazolinonringes angreifen und hydrieren⁸, kamen sie als Reduktionsmittel für die Azide nicht in Frage. Eine selektive, mit guten Ausbeuten verlaufende Reduktion **8** → **9** gelang uns aber mit H₂S in Pyridin, einer in der Nucleosidchemie erfolgreich angewendeten Methode⁹.

Die Amine sind relativ unbeständig, sie oxidieren an der Luft langsam zu einem roten Farbstoff, dessen Konstitution noch nicht geklärt wurde. Unter Luftausschluß sind sie jedoch lange Zeit stabil.

Die 1,3-dipolare Cycloaddition **8** + **10** → **11** verläuft trotz gewisser sterischer Hinderung (vgl. NMR-Teil) unter üblichen Versuchsbedingungen (12 h in Benzol rückflußkochen) mit guten Ausbeuten. **11g** und **11e** kristallisieren in zwei verschiedenen Modifikationen.

Experimenteller Teil

Alle neuen Verbindungen lieferten korrekte C,H,N-Analysen. IR-Spektren: Beckmann Accu Lab 4. ¹H-NMR: Jeol-JNM-PMX-60, inn. Stand. TMS. Schmp.: Heizbank und Heitzschmikroskop nach *Kofler* (Reichert). MS: Varian CH 7 Massenspekt., 70 eV.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der 2-Chlormethyl-3-aryl-4-chinazolinone 7

0,093 mol N-Chloracetylanthranilsäure **3**¹⁰ wird in 100 ml absol. Toluol suspendiert und dann 0,09 mol des entsprechenden Anilins **4** eingetragen; danach wird 0,102 mol POCl₃ in mehreren Portionen zugegeben und die Suspension am Ölbad 2—3 h auf 115° erwärmt; nach dem Abkühlen wird das Toluol vom festen Kuchen abdekantiert, der Rückstand zerkleinert und mit 20 ml Ether digeriert, abfiltriert und 2 × mit Ether gewaschen. Das so isolierte Hydrochlorid wird durch Lösen in 60%igem MeOH und Zusatz von Natriumcarbonatlösung bis pH 9 in die freie Base übergeführt und diese aus EtOH umkristallisiert. Ausbeuten: 40—70% d. Th. (vgl. Tab. 1).

2-(Chloracetylamino)-benzoesäure-N-(2-nitrophenyl)-amid (6d)

8,52 g (0,04 mol) **3** + 5,1 g **4d** + 6,7 g POCl₃ ergeben nach 2 h 3,5 g **6d** (26% d. Th.), [sowie 3 g **7d** (23% d. Th.)], gelbe Krist., Schmp.: 164° (EtOH).

C₁₅H₁₂ClN₃O₄ (333,7). ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 4,1 (s, 2 H, CH₂), 6,9—8,9 (m, 8 H, Ar-H), 11,15 (s, 1 H, NH), 11,58 (s, 1 H, NH). MS: 333 (M⁺, 5%), 335 (M⁺ + 2, 1,7%), 196 (69%), 198 (23%), 138 (100%).

Tabelle 1

Verb.	Schmp. °C	Ausb. (%)	Formel (MG)	IR (KBr, cm ⁻¹) νC=O
7a	149—152 ^a	65	C ₁₅ H ₁₁ ClN ₂ O (270,7)	1680s
7b	106—107 ^b	50	C ₁₆ H ₁₃ ClN ₂ O (284,7)	1665s
7c	129 ^c	60	C ₁₆ H ₁₃ ClN ₂ O ₂ (300,7)	1670s
7d	177	52	C ₁₅ H ₁₀ ClN ₃ O ₃ (315,7)	1665s
7e	120	57	C ₁₆ H ₁₃ ClN ₂ O ₂ (300,7)	1680s
7f	138—145	40	C ₁₇ H ₁₅ ClN ₂ O ₃ (330,8)	1685s
7g	180 ^d	70	C ₁₅ H ₁₀ Cl ₂ N ₂ O (305,2)	1690s
7h	207	50	C ₁₅ H ₁₀ ClN ₃ O ₃ (315,7)	1675s

^a Lit.⁵ 151—152°.

^b Lit.¹¹ 108—110°.

^c Lit.⁵ 129°.

^d Lit.⁵ 174—175°.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der 2-Azidomethyl-3-aryl-4-chinazolinone **8**

0,01 mol Chlormethylchinazolinon **7** wird in 20 ml DMF absol. gelöst, die Lösung wird auf 0° abgekühlt und 0,72 g (0,011 mol) NaN₃ unter Eiskühlung in wenigen Portionen zugegeben. Man läßt die Mischung auf Raumtemperatur kommen und weitere 2 Stunden bei RT rühren; danach wird auf die fünffache Menge Wasser gegossen, 15 min gerührt, wobei das Azid in den meisten Fällen kristallin anfällt; es wird filtriert, gut mit Wasser gewaschen und aus EtOH/H₂O umkristallisiert. Ausbeute: 72—94% d. Th. (vgl. Tab. 2).

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der 2-Aminomethyl-3-aryl-4-chinazolinone **9**

0,01 mol 2-Azidomethylchinazolinon **8** wird in 50 ml Pyridin bei RT gelöst und die Lösung mit 20 ml Wasser versetzt; daraufhin wird unter Wasserkühlung bei RT 1,5 h lang ein langsamer H₂S-Strom eingeleitet; überschüssiges H₂S wird dann mit N₂ verblasen und die tiefrote Lösung am Rotavapor zur Trockene eingengt. Das entstandene Öl wird mit einer Mischung aus 2 ml Eisessig und 20 ml H₂O digeriert und vom ausgefallenen Schwefel filtriert. Unter guter Eiskühlung wird mit 2N-NaOH alkalisiert und die Lösung mit CHCl₃ extrahiert (4 × 10 ml). Nach dem Abdampfen des CHCl₃ verbleibt ein amorpher gelblich-rötlicher Rückstand, der zur Analyse aus MeOH umkristallisiert wird. Ausbeuten: 80—87% d. Th. (vgl. Tab. 3).

Tabelle 2

Verb.	Zers. °C	Ausb. (%)	Formel (MG)	IR (KBr, cm ⁻¹)	
				ν C=O	ν_{as} N ₃
8 a	98—100	90	C ₁₅ H ₁₁ N ₅ O (277,3)	1690s	2100s
8 b	79—75 ^a	72	C ₁₆ H ₁₃ N ₅ O (291,3)	1665s	2090s
8 c	145—147	94	C ₁₆ H ₁₃ N ₅ O ₂ (307,3)	1670s	2100s
8 d	100	78	C ₁₅ H ₁₀ N ₆ O ₃ (322,3)	1685s	2100s
8 e	129—130 ^b	81	C ₁₆ H ₁₃ N ₅ O ₂ (307,3)	1675s	2090s
8 f	147—149	76	C ₁₇ H ₁₅ N ₅ O ₃ (337,3)	1680s	2100s
8 g	144—146 ^c	91	C ₁₅ H ₁₀ ClN ₅ O (311,7)	1675s	2100s
8 h	178—180	87	C ₁₅ H ₁₀ N ₆ O ₃ (322,3)	1685s	2120s

^a Aus Ether.

^b **8 e**. HCl 120°.

^c **8 g**. HCl 145—150°.

Tabelle 3

Verb.	Schmp. °C	Ausb. (%)	Formel (MG)	IR (KBr, cm ⁻¹)	
				ν C=O	ν NH
9 a	165—169 ^a	83	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O (251,3)	1675s	3380w, 3320w
9 b	145—151 ^b	87	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O (265,3)	1670s	3380w, 3320w
9 c	125—132	85	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₂ (281,3)	1675s	3360w, 3330w
9 g	185—190 ^c	80	C ₁₅ H ₁₂ ClN ₃ O (285,7)	1675s	3340w, 3280w

^a Lit.⁷ 164—166°.

^b Benzol/Petrolether 40—60°.

^c Benzol.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der 1-(3-Aryl-3,4-dihydro-4-oxo-2-chinazolinylmethyl)-1H-1,2,3-triazol-4,5-dicarbonsäuremethylester (11)

0,01 mol 2-Azidomethylchinazolinon **8** wird in 50 ml absol. Benzol gelöst, eine äquivalente Menge (1,24 ml) frisch destillierter Acetylendicarbonsäure-dimethylester (**10**) hinzugeben. Es wird 12 h am Rückfluß gekocht; das Benzol wird am Rotavapor abgezogen, der Rückstand mit 40 ml MeOH aufgenommen, abgekühlt und dann mit der dreifachen Menge Eiswasser versetzt und das ausgefallene Öl zur Kristallisation gebracht. Der Niederschlag wird abfiltriert und aus MeOH/H₂O umkristallisiert. Ausbeuten: 70—80% d. Th. (vgl. Tab. 4).

Systematischer Name der hier neu beschriebenen Verbindungen:

7 d 2-Chlormethyl-3,4-dihydro-3-(2-nitrophenyl)-4-chinazolinon. **7 e** 2-Chlormethyl-3,4-dihydro-3-(3-methoxyphenyl)-4-chinazolinon. **7 f** 2-Chlormethyl-3,4-dihydro-3-(3,5-dimethoxyphenyl)-4-chinazolinon. **7 h** 2-Chlormethyl-3,4-dihydro-3-(4-nitrophenyl)-4-chinazolinon. **8 e** 2-Azidomethyl-3,4-

Tabelle 4

Verb.	Schmp. °C	Ausb. (%)	Formel (MG)	IR (KBr, cm ⁻¹) ν C=O
11 b	84—88 ^a	70	C ₂₂ H ₁₉ N ₅ O ₅ (433,4)	1725, 1685
11 e	153—156 ^b	80	C ₂₂ H ₁₉ N ₅ O ₆	1730, 1690
11 g	118—121 ^c	80	C ₂₁ H ₁₆ ClN ₅ O ₆	1720, 1675

^a 3 × MeOH/H₂O.

^b 2. Mod. 177—185°.

^c 2. Mod. 183—185°.

¹H-NMR-Daten von **7**, **8**, **9**, **11** (CDCl₃ bzw. DMSO-d₆*); δ (ppm)

		—CH ₂ —	Ar-H
7 a		4,20 (s, 2 H)	7,1—8,3 (m, 9 H)
7 b	2,15 (s, 3 H, CH ₃)	4,22 (q, 2 H, <i>J</i> = 10 Hz)	7,15—8,4 (m, 8 H) ^a
7 c	3,70 (s, 3 H, OCH ₃)	4,29 (q, 2 H, <i>J</i> = 12 Hz)	6,8—8,3 (m, 8 H)*
7 d		4,23 (q, 2 H, <i>J</i> = 12 Hz)	7,3—8,4 (m, 8 H)
		4,50 (s, 2 H)	7,4—8,5 (m, 8 H)*
7 e	3,78 (s, 3 H, OCH ₃)	4,21 (s, 2 H)	6,7—8,3 (m, 8 H)
7 f	3,75 (s, 6 H, 2 × OCH ₃)	4,05 (s, 2 H)	6,3—8,4 (m, 7 H)
7 g		4,20 (s, 2 H)	7,1—8,3 (m, 8 H)
7 h		4,36 (s, 2 H)	7,3—8,5 (m, 8 H)
8 a		4,00 (s, 2 H)	7,1—8,4 (m, 9 H)
8 b	2,12 (s, 3 H, CH ₃)	3,98 (s, 2 H)	7,0—8,5 (m, 8 H)
	2,02 (s, 3 H, CH ₃)	3,99 (q, 2 H, <i>J</i> = 16 Hz)	7,2—8,3 (m, 8 H)*
8 c	3,75 (s, 3 H, OCH ₃)	3,95 (s, 2 H)	6,8—8,4 (m, 8 H)
	3,73 (s, 3 H, OCH ₃)	4,13 (q, 2 H, <i>J</i> = 16 Hz)	6,8—8,3 (m, 8 H)*
8 d		4,16 (q, 2 H, <i>J</i> = 16 Hz)	7,3—8,4 (m, 8 H)*
8 e	3,75 (s, 3 H, OCH ₃)	4,02 (s, 2 H)	6,6—8,3 (m, 8 H)*
8 f	3,75 (s, 6 H, 2 × OCH ₃)	4,05 (s, 2 H)	6,3—8,3 (m, 7 H)
8 g		4,10 (s, 2 H)	7,4—8,3 (m, 8 H)*
8 h		4,10 (s, 2 H)	7,4—8,5 (m, 8 H)*
9 a	1,76 (s, 2 H, NH ₂)	3,40 (s, 2 H)	6,9—8,5 (m, 9 H)
9 b	1,81 (s, 2 H, NH ₂)	3,36 (q, 2 H, <i>J</i> = 18 Hz)	6,8—8,4 (m, 8 H)
	2,08 (s, 3 H, CH ₃)		
9 e	1,80 (s, 2 H, NH ₂)	3,50 (s, 2 H)	6,6—8,4 (m, 8 H)
	3,78 (s, 3 H, OCH ₃)		
9 g	1,70 (s, 2 H, NH ₂)	3,45 (s, 2 H)	7,0—8,5 (m, 8 H)
11 b	2,20 (s, 3 H, CH ₃)	5,36 (q, 2 H, <i>J</i> = 16 Hz)	7,10—8,4 (m, 8 H)
	3,80 (s, 3 H, OCH ₃)		
	3,95 (s, 3 H, OCH ₃)		
11 e	3,85 (s, 6 H, 2 × OCH ₃)	5,50 (s, 2 H)	6,8—8,4 (m, 8 H)
	3,95 (s, 3 H, OCH ₃)		
11 g	3,80 (s, 3 H, OCH ₃)	5,54 (s, 2 H)	7,2—8,3 (m, 8 H)
	3,90 (s, 3 H, OCH ₃)		

^a Bei den Verbindungen mit dem Index b, c, d muß man annehmen, daß wegen der Substituenten in 2-Stellung des am N(3) befindlichen Aromaten die Rotation um die N(3)-Arylchse (im Sinne der NMR-Zeitskala) behindert und so langsam ist, daß die beiden H-Atome der CH₂-Gruppe diastereotop werden und das beobachtete AB-Quartett liefern.

dihydro-3-phenyl-4-chinazolinon. **8b** 2-Azidomethyl-3,4-dihydro-3-(2-methylphenyl)-4-chinazolinon. **8c** 2-Azidomethyl-3,4-dihydro-3-(2-methoxyphenyl)-4-chinazolinon. **8d** 2-Azidomethyl-3,4-dihydro-3-(2-nitrophenyl)-4-chinazolinon. **8e** 2-Azidomethyl-3,4-dihydro-3-(3-methoxyphenyl)-4-chinazolinon. **8f** 2-Azidomethyl-3,4-dihydro-3-(3,5-dimethoxyphenyl)-4-chinazolinon. **8g** 2-Azidomethyl-3-(4-chlorphenyl)-3,4-dihydro-4-chinazolinon. **8h** 2-Azidomethyl-3,4-dihydro-3-(4-nitrophenyl)-4-chinazolinon. **9a** 2-Aminomethyl-3,4-dihydro-3-phenyl-4-chinazolinon. **9b** 2-Aminomethyl-3,4-dihydro-3-(2-methylphenyl)-4-chinazolinon. **9c** 2-Aminomethyl-3,4-dihydro-3-(3-methoxyphenyl)-4-chinazolinon. **9d** 2-Aminomethyl-3-(4-chlorphenyl)-3,4-dihydro-4-chinazolinon. **9e** 1-[3,4-Dihydro-3-(2-methylphenyl)-4-oxo-2-chinazolinylmethyl]-1*H*-1,2,3-triazol-4,5-dicarbonensäuredimethylester. **9f** 1-[3,4-Dihydro-3-(3-methoxyphenyl)-4-oxo-2-chinazolinylmethyl]-1*H*-1,2,3-triazol-4,5-dicarbonensäuredimethylester. **9g** 1-[3-(4-Chlorphenyl)-3,4-dihydro-4-oxo-2-chinazolinylmethyl]-1*H*-1,2,3-triazol-4,5-dicarbonensäuredimethylester.

Literatur

- ¹ 1. Mitt.: *Domanig R.*, Arch. Pharm., im Druck.
- ² *Amin A. H., Metha D. R., Samarth S. S.*, Fortschr. Arzneim.-forsch. **14**, 218 (1970).
- ³ In Vorbereitung.
- ⁴ *Klosa J.*, J. prakt. Chem. **14**, 84 (1961).
- ⁵ *Petyunin P. A., Kozhevnikov Yu. V.*, Khim. Geterotsykl. Soedin., Sb. **1**, (1967); C.A. **70**, 87739 q (1967).
- ⁶ *Kozhevnikov Yu. V., Pilat N. V.*, Tr. Perm. Sel.-Khoz. Inst. **79**, 66 (1971); C.A. **78**, 16128 u (1971).
- ⁷ *Singh B. D., Chaudhury D. N.*, J. Indian Chem. Soc. **45**, 21 (1969).
- ⁸ *Yamada Y., Oine T., Inoue I.*, Chem. Pharm. Bull. **22**, 601 (1974).
- ⁹ *Adachi T., Yamada Y., Inoue I.*, Synthesis **1**, 45 (1977).
- ¹⁰ *Waldschmidt-Leitz E., Balls A. K.*, Chem. Ber. **64**, 48 (1931).
- ¹¹ *Pesson M., Richer D.*, C. R. Acad. Sci., Paris **C266**, 1787 (1968).