

**Chinazolincarbonsäuren, 5. Mitt.^{1,2};
Synthese von 1,4-Dihydro-chinazolin-4-on-1-yl-essigsäuren
und Estern**

Manfred Süsse und Siegfried Johne

Institut für Biochemie der Pflanzen, Akademie der Wissenschaften der DDR,
DDR-4020 Halle, Deutsche Demokratische Republik

(Eingegangen 11. Februar 1985. Angenommen 23. April 1985)

Quinazoline Carboxylic Acids, V^{1,2}.

1,4-Dihydro-quinazoline-4-on-1-yl-acetic Acids and Esters

1,4-Dihydro-quinazoline-4-on-1-yl-acetic acids **5** were prepared by reaction of 3,1-benzoxazine-2,4-diones **1** with ammonia to **2**. Cyclisation of **2** gave **4** and their hydrolysis lead to **5**. 2-Substituted quinazolinones **9** could be obtained by reaction of **2** with acid chlorides or by reaction of **1** with amidines. Quinazolinone **8** was synthesized in a similar way. The substituted 2-aminobenzamide **10** showed a reaction behaviour different from that of **2**.

(*Keywords:* 3,1-Benzoxazine-2,4-dione; Alkoxy-carbonylmethylaminobenz-, amides; Amidines)

Einleitung

Die Untersuchungen zur Chemie der Chinazoline wurden vor allem in den letzten Jahren intensiviert. Für die medizinische Anwendung stehen heute ca. 50 Derivate zur Verfügung³. Zahlreiche Chinazolin-Derivate besitzen biozide und phytoeffektorische Eigenschaften, über die von uns zusammenfassend berichtet wurde⁴. Vor allem in diesem Zusammenhang interessierte uns ein bequemer synthetischer Zugang zu Chinazolin-4-on-1-carbonsäuren und -derivaten. Außerdem war von Interesse, wie sich die biologische Wirkung der bekannten einfach-strukturierten Chinazolin-alkaloide Glomerin und Arborin bei geringfügiger Strukturmodifikation ändert.

Dem Andenken von Dr. Wolfgang Truppe († 24. 11. 1984) gewidmet.

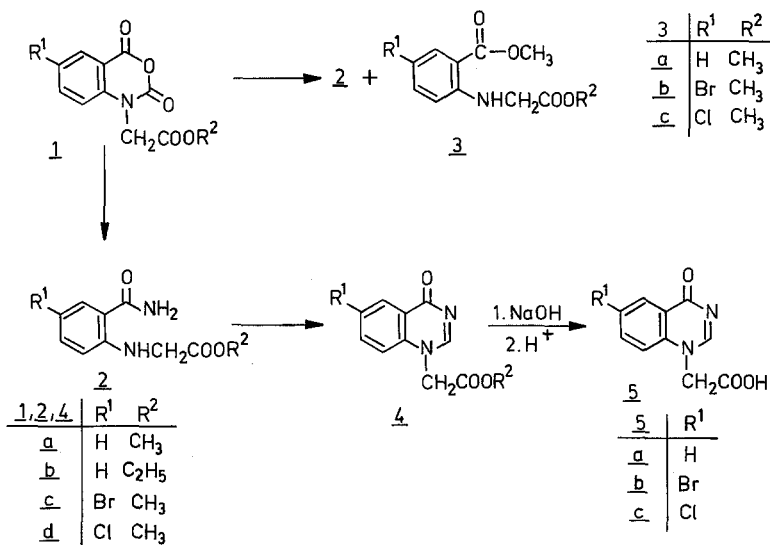
Einen einfachen Zugang für Glomerin über N-Methyl-isatosäureanhydrid fanden bereits Ziegler et al.⁵. Indische Autoren⁶ berichteten über die Synthese von substituierten Arborin-Analoga ausgehend von *o*-Methylaminobenzamiden und Cyclisierung mit Phenylacetylchlorid. Yamada et al.⁷⁻¹¹ stellten ebenfalls eine Reihe von 1,4-Dihydrochinazolin-4-onen her, die in 1-Stellung durch Phenyl oder eine Alkylgruppe substituiert sind.

Da wir uns seit längerem mit der Synthese verschiedenster Chinazolinessigsäuren beschäftigten, suchten wir einen einfachen Zugang zu 1,4-Dihydro-chinazolin-4-on-1-yl-essigsäuren und deren Derivaten.

Ergebnisse und Diskussion

Wir fanden einen einfachen Zugang¹² zu 1,4-Dihydro-chinazolin-4-on-1-yl-essigsäuren (5) durch Cyclisierung von 2-Alkoxy-carbonyl-methylamino-benzamiden (2) mit Orthoameisensäureestern zu den 1,4-Dihydro-chinazolin-4-on-1-yl-essigsäureestern (4), deren Hydrolyse zu 5 führt.

Schema 1



Der Zugang zu den Verbindungen 2 ist prinzipiell auch über die Substitution von *o*-Amino-benzamid mit Halogenessigsäureestern möglich, ergibt aber nur geringe Ausbeuten. Bisher wurde lediglich eine Verbindung (2: R¹, R² = H) mit Chloressigsäure auf diese Weise hergestellt¹³. Wesentlich besser verlief dagegen die Reaktion eines

1-Alkoxy-carbonylmethyl-3,1-benzoxazin-2,4-dions (**1**, Isatosäureanhydrid) mit Ammoniak zu **2**. NH_3 läßt sich dabei als wäßrige Lösung oder gasförmig einsetzen. Lediglich bei einer Reaktion in Methanol beobachteten wir ein abweichendes Reaktionsverhalten. Es entsteht ein Gemisch aus den Verbindungen **2** und den 2-Alkoxy-carbonylmethylamino-benzoesäuremethylestern **3**, die unter diesen Reaktionsbedingungen sogar das Hauptprodukt bildeten. **2** und **3** lassen sich durch Säulenchromatographie gut voneinander trennen. Obwohl Ammoniak nucleophiler ist, reagiert in dessen Gegenwart Methanol bevorzugt mit **1**. Dagegen wurden Umsetzungen von Isatosäureanhydriden mit Alkoholen z. B. mit *tert.* Aminen als Katalysator durchgeführt, da sonst bevorzugt das *o*-Aminobenzamid entstand.

Tabelle 1. 2-Alkoxy-carbonylmethylamino-benzamide **2**

Verb. 2	Schmp. (°C)	Ausb. (% d. Th.)	Summenformel	Molmasse
a	151—152	61	$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$	208.22
b	144	68	$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$	222.24
c	147—149	65	$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}_3$	287.20
d	139	73	$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_3$	242.66

Tabelle 2. 2-Alkoxy-carbonylmethylamino-benzoesäureester **3**

Verb. 3	Schmp. (°C)	Ausb. (% d. Th.)	Summenformel	Molmasse
a	94—96	35	$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_4$	223.23
b	88—91	64	$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{BrNO}_4$	302.13
c	98—100	54	$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClNO}_4$	257.67

Die Verbindungen **2** ergaben mit Orthoameisensäuretriethylester in einer eindeutig verlaufenden Reaktion die Cyclisierungsprodukte **4**. Die Ausbeuten lassen sich etwas steigern, wenn das gebildete Ethanol während der Reaktion abdestilliert wird. Durch alkalische Hydrolyse der Ester **4** und Freisetzen der Säuren erhält man die 1,4-Dihydro-chinazolin-4-on-1-yl-essigsäuren **5** in guten Ausbeuten. Dagegen verlief eine saure Hydrolyse mit z. B. Salzsäure unter Zersetzung von **4**, wobei auch Anthranilsäuren (DC, UV-Fluoreszenz) gebildet wurden, die aber nicht identifiziert wurden.

Tabelle 3. 1,4-Dihydro-chinazolin-4-on-1-yl-essigsäureester 4

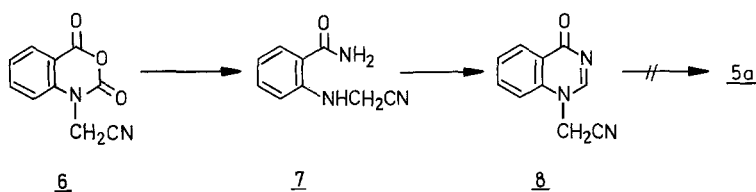
Verb. 4	Schmp. (°C)	Ausb. (% d. Th.)	Summenformel	Molmasse
a	201—203	78	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O ₃	218.21
b	160—162	71	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₃	232.24
c	224—226	53	C ₁₁ H ₉ BrN ₂ O ₃	297.11
d	205	60	C ₁₁ H ₉ ClN ₂ O ₃	252.66

Tabelle 4. 1,4-Dihydro-chinazolin-4-on-1-yl-essigsäuren 5

Verb. 5	Schmp. (°C)	Ausb. (% d. Th.)	Summenformel	Molmasse
a	263—265	89	C ₁₀ H ₈ N ₂ O ₃	204.19
b	283—285	85	C ₁₀ H ₇ BrN ₂ O ₃	283.09
c	285—288	79	C ₁₀ H ₇ ClN ₂ O ₃	238.63

Entsprechend setzten wir das Cyanmethyl-3,1-benzoxazin-2,4-dion (6) mit Ammoniak zum 2-Cyanmethylamino-benzamid (7) um. Die Cyclisierung von 7 erfolgte ebenfalls mit Orthoameisensäureestern zu 8. Dagegen konnten wir sowohl sauer als auch alkalisch keine Hydrolyse von 8 zu 5a erreichen. Es fand in jedem Fall Zersetzung von 8 statt.

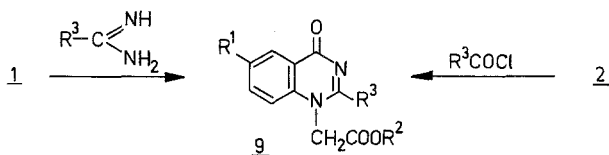
Schema 2



Die Massenspektren der Verbindungen 2—5, 7 und 8 zeigten in jedem Falle die Molekülionen. Die Fragmentierungen sind typisch für die jeweiligen funktionellen Gruppen. Im Vergleich dazu findet man bei entsprechenden 3,4-Dihydrochinazolin-4-on-3-yl-essigsäuren und -estern für den Heterocyclus typische Fragmentierungen¹.

Im Gegensatz¹⁴ zu entsprechenden 3,4-Dihydro-chinazolin-4-on-Verbindungen zeigen die Verbindungen 4, 5 und 8 eine CO-Absorption bei 1640 cm⁻¹ und keine vergleichbar starke Verschiebung des H-5-Protons im ¹H-NMR-Spektrum. Für das Proton in 2-Stellung ist der Bereich 8.5—8.6 ppm typisch.

Schema 3



<u>g</u>	R ¹	R ²	R ³
<u>a</u>	H	CH ₃	CH ₃
<u>b</u>	H	CH ₃	C ₂ H ₅
<u>c</u>	H	CH ₃	C ₆ H ₅
<u>d</u>	H	CH ₃	4-NO ₂ -C ₆ H ₄
<u>e</u>	H	CH ₃	4-HO-C ₆ H ₄
<u>f</u>	H	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅
<u>g</u>	Cl	CH ₃	C ₆ H ₅
<u>h</u>	Cl	CH ₃	2-Cl-C ₆ H ₄

Um in 2-Stellung substituierte Verbindungen des Typs 4 zu erhalten wurde versucht, die Verbindungen 2 mit anderen Orthoestern in gleicher Weise umzusetzen. Wir konnten in keinem Falle eine Reaktion von 2 mit z. B. Orthobenzoesäuretrimethylester — auch unter Katalyse mit *Lewis*säuren — erreichen. Wir fanden¹⁵, daß Säurechloride glatt mit 2 in einem inerten Lösungsmittel (Benzen, Chloroform) unter Rückfluß zum Cyclisierungsprodukt 9 reagieren und konnten kein Zwischenprodukt isolieren. Es entstehen sofort die Hydrochloride der Verbindungen 9, wenn die Base in katalytischer Menge zugegeben wird. Günstig ist die Kombination Pyridin/4-Dimethylamino-pyridin.

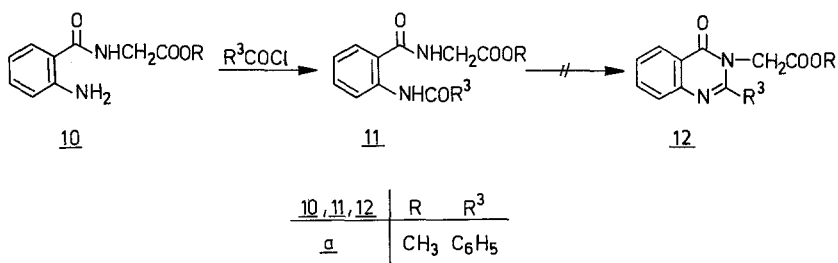
Tabelle 5. 2-Substituierte 1,4-Dihydro-chinazolin-4-on-1-yl-essigsäureester 9

Verb. 9	Schmp. (°C)	Ausb. (% d. Th.)	Summenformel	Molmasse
a	185—190	62	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₃ · HCl	268.70
b	164—166	37	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₃	246.27
c	194—195	72	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₃	294.31
d	222—225	79	C ₁₇ H ₁₃ N ₃ O ₅	339.31
e	284—287	58	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₄	310.31
f	153—154	63	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₃	308.34
g	198—200	44	C ₁₇ H ₁₃ ClN ₂ O ₃	328.76
h	214—217	21	C ₁₇ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ O ₃	363.20

Bei Verwendung äquivalenter Mengen an Base entstehen die freien Verbindungen **9**. Es hat sich als günstig erwiesen, mindestens die doppelten äquivalenten Mengen an Säurechlorid zu verwenden.

Die Verbindungen **9** lassen sich auch aus den Isatosäureanhydriden **1** durch Umsetzung mit Amidinen¹⁶ direkt erhalten. Aromatische Amidine ergeben die besten Ausbeuten, da aliphatische sich bei diesen Temperaturen bereits zersetzen. Verwendet man die beständigen Hydrochloride der Amidine, so muß das Amidin mit einer Hilfsbase freigesetzt werden. Beides läßt sich kombinieren durch die Verwendung von Pyridin. Auf diese Weise lassen sich auch Hydroxybenzamide zu **9** umsetzen, deren Darstellung ausgehend von **2** sehr schwierig ist.

Schema 4



Kürzlich berichteten wir¹⁴ über einen einfachen Zugang zu den Verbindungen **10** (aus Isatosäureanhydrid und Glycinester). Die versuchte Cyclisierung von **10** mit Säurechloriden führte dagegen — auch unter verschiedensten Reaktionsbedingungen — ausschließlich zu 2-Acylaminohippursäureestern **11**.

Behandlung mit Säuren und Alkalien sowie alle Dehydratisierungsversuche mit **11** führten in keinem Falle zu **12**. Es fand entweder keine Reaktion statt oder es trat völlige Zersetzung ein. Dagegen reagierte **10** im Gegensatz zu den Verbindungen **2** glatt mit z. B. Orthobenzoesäuretrimethylester zum Chinazolinon **12**.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden auf dem Heitztischmikroskop nach *Boëtius* bestimmt. IR-Spektren: in KBr an dem Zeiss-Spektrometer Specord (cm⁻¹). Massenspektren (MS): mit dem Massenspektrographen des Forschungsinstitutes M. v. Ardenne, Angaben in *m/z* (rel. %). ¹H-NMR: 100 MHz Varian Gerät, HMDS, DMSO-*d*₆, δ in ppm, *J* in Hz.

3,1-Benzoxazin-2,4-dione (1, 6)

Diese Verbindungen wurden nach *Hartmann et al.*¹⁷ synthetisiert. Als Lösungsmittel verwendeten wir *DMSO*. Für die nicht beschriebene Verbindung **1 c** erhielten wir eine Ausbeute von 25% d. Th., Schmp. 205—209° (Zers.).

6-Brom-3,1-benzoxazin-2,4-dion-1-yl-essigsäuremethylester (1 c)

IR: 1 770—1 760, 1 605.

MS: 313 (M^+ , 42), 269 (21), 241 (57), 210 (100), 183 (16), 155 (24), 132 (21), 103 (25).

Substituierte 2-Amino-benzamide (2, 7)

0.01 mol der Verbindung **1** werden in 20—25 ml *DMF* (oder 40—50 ml Isopropanol) gelöst. Es werden unter Rühren 0.015 mol Ammoniak (z. B. in Form einer wäßrigen Lösung) zugegeben. Gegen Ende der Reaktion wird auf 30—40° erwärmt. Der größte Teil des Lösungsmittels wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert.

2-Methoxycarbonylmethylamino-benzamid (2 a)

IR: 3 410, 3 345, 1 730, 1 645.

MS: 208 (M^+ , 93), 191 (60), 176 (80), 163 (27), 143 (93), 132 (100), 120 (65), 105 (78).

2-Ethoxycarbonylmethylamino-benzamid (2 b)

IR: 3 380, 3 190, 1 750, 1 645.

MS: 222 (M^+ , 13), 176 (7), 149 (43), 132 (100), 105 (7).

5-Brom-2-methoxycarbonylmethylamino-benzamid (2 c)

IR: 3 425, 3 365, 3 305, 3 220, 1 735, 1 670.

MS: 286 (M^+ , 63), 269 (12), 254 (25), 227 (89), 210 (100), 197 (22), 183 (24), 155 (24), 149 (44), 132 (69), 119 (18), 103 (23).

¹H-NMR (200 MHz): 3.65 (s, 3 H, OCH₃), 4.03 (d, 2 H, $J = 5.8$, CH₂), 6.51 (d, 1 H, $J = 8.9$, H-3), 7.31 [s(br), 1 H, NH₂], 7.37 (dd, 1 H, $J_1 = 2.3$, $J_2 = 8.9$, H-4), 7.77 (d, 1 H, $J = 2.3$, H-6), 7.97 [s (br), 1 H, NH₂], 8.44 (t, 1 H, 1 H, $J = 5.8$, NH).

5-Chlor-2-methoxycarbonylmethylamino-benzamid (2 d)

IR: 3 465, 3 380, 3 345, 3 220, 1 750—1 745, 1 655.

MS: 242 (M^+ , 71), 210 (21), 183 (97), 166 (100), 132 (38).

2-Cyanmethylamino-benzamid (7)

IR: 3350, 3 195, 1 675, 1 625.

MS: 175 (M^+ , 96), 158 (100), 148 (62), 130 (89), 119 (57), 103 (93).

¹H-NMR: 4.40 (d, 2 H, $J = 6$, CH₂), 6.64—7.73 (m, 4 H, arom. H), 7.94 (s, 2 H, NH₂), 8.31 (t, 1 H, $J = 6$, NH).

Schmp.: 198°, Ausb.: 32% d. Th., C₉H₉N₃O (175.19).

Substituierte 2-Amino-benzoesäureester (3)

2 mmol der Verbindung **1** werden in 50 ml absol. Methanol gelöst und 0.45 ml einer 25%igen wäßrigen Ammoniaklösung zugegeben. Nach 2 h Rühren wird das

Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Kieselgel 40 Merck, 0.063–0.2 mm, Chloroform als Elutionsmittel, dem steigende Mengen an Aceton zugegeben werden) oder durch Umkristallisieren aus wenig Ethanol gereinigt.

2-Methoxycarbonylmethylamino-benzoesäuremethylester (3a)

IR: 3 345, 1 745, 1 680.

MS: 223 (M^+ , 69), 191 (27), 164 (87), 148 (25), 132 (100), 105 (33), 104 (28).

5-Brom-2-methoxycarbonylmethylamino-benzoesäuremethylester (3b)

IR: 3 325, 1 742, 1 695.

MS: 301 (M^+ , 92), 286 (15), 269 (55), 254 (18), 242 (98), 222 (92), 210 (100), 199 (43).

$^1\text{H-NMR}$: 3.56 (s, 3 H, CH_3), 3.90 (s, 3 H, CH_3), 4.30 (d, 2 H, $J = 6$, CH_2), 6.68–8.04 (m, 3 H, arom. H), 8.62 (t, 1 H, $J = 6$, NH).

5-Chlor-2-methoxycarbonylmethylamino-benzoesäuremethylester (3c)

IR: 3 345, 1 750, 1 705.

MS: 257 (M^+ , 78), 225 (21), 198 (87), 166 (100).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz): 3.93 (s, 3 H, CH_3), 4.07 (s, 3 H, CH_3), 4.37 (d, 2 H, $J = 6$, CH_2), 6.90 (d, 1 H, $J = 8$, H-3), 7.60 (dd, 1 H, $J_1 = 2$, $J_2 = 8$, H-4), 7.96 (d, 1 H, $J = 2$, H-6), 8.16 (t, 1 H, $J = 6$, NH).

1,4-Dihydro-chinazolin-4-on-1-yl-essigsäureester (4) und -acetonitril (8)

2 mmol der Verbindung **2** werden mit 10 ml Orthoameisensäuretriethylester 1 h unter Rückfluß erhitzt, dann das Ethanol abdestilliert und wiederum 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren des größten Teiles des überschüssigen Orthoesters wird der Rückstand aus Methanol umkristallisiert.

1,4-Dihydro-chinazolin-4-on-1-yl-essigsäuremethylester (4a)

IR: 1 740, 1 640, 1 610.

MS: 218 (M^+ , 57), 191 (8), 163 (19), 159 (22), 148 (14), 132 (100), 118 (6), 105 (17), 104 (21).

$^1\text{H-NMR}$: 5.46 (s, 2 H, CH_2), 3.96 (s, 3 H, CH_3), 7.62–8.38 (m, 4 H, H-5 bis H-8), 8.69 (s, 1 H, H-2).

1,4-Dihydro-chinazolin-4-on-1-yl-essigsäureethylester (4b)

IR: 1 735, 1 635, 1 615.

MS: 232 (M^+ , 45), 159 (9), 132 (100), 105 (7), 104 (6).

$^1\text{H-NMR}$: 1.43 (t, 3 H, $J = 7$, CH_3), 4.43 (q, 2 H, $J = 7$, CH_2CH_3), 5.43 (s, 2 H, N— CH_2 —CO), 7.63–8.36 (m, 4 H, arom. H-5 bis H-8), 8.68 (s, 1 H, H-2).

6-Brom-1,4-dihydro-chinazolin-4-on-1-yl-essigsäuremethylester (4c)

IR: 1 745, 1 640, 1 605.

MS: 296 (M^+ , 93), 269 (51), 291 (84), 237 (81), 226 (68), 210 (100), 197 (47), 182 (58), 170 (34), 155 (68).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz): 3.71 (s, 3 H, CH_3), 5.23 (s, 2 H, CH_2), 7.51 (d, 1 H, $J = 9$, H-8), 7.96 (dd, 1 H, $J_1 = 2.4$, $J_2 = 9$, H-7), 8.15 (d, 1 H, $J = 2.4$, H-5), 8.50 (s, 1 H, H-2).

6-Chlor-1,4-dihydro-chinazolin-4-on-1-yl-essigsäuremethylester (4d)

IR: 1 745, 1 635, 1 600.

MS: 252 (M^+ , 47), 197 (18), 182 (11), 166 (100), 138 (7), 111 (20). $^1\text{H-NMR}$: 3.71 (s, 3 H, CH_3), 5.23 (s, 2 H, CH_2), 7.52—8.04 (m, 3 H, arom. H), 8.49 (s, 1 H, H-2).*1-Cyanmethyl-1,4-dihydro-chinazolin-4-on (8)*

IR: 1 640, 1 600.

MS: 185 (M^+ , 90), 158 (35), 130 (73), 103 (100). $^1\text{H-NMR}$: 5.51 (s, 2 H, CH_2), 7.52—8.16 (m, 4 H, arom. H), 8.53 (s, 1 H, H-2).Schmp.: 270—273° (Zers.), Ausb.: 35% d. Th. $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_3\text{O}$ (185.19).*1,4-Dihydro-chinazolin-4-on-1-yl-essigsäuren (5)*

2 mmol des Esters **4**, 0.112 g (2 mmol) KOH, 3 ml Wasser und 15 ml Methanol werden 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren der Hauptmenge an Methanol wird der Rückstand in 20 ml Wasser gelöst und mit Salzsäure angesäuert (*pH* 2), abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert.

1,4-Dihydro-chinazolin-4-on-1-yl-essigsäure (5a)

IR: 1 730, 1 660, 1 600.

MS: 204 (M^+ , 44), 177 (8), 160 (6), 151 (11), 132 (100), 105 (15). $^1\text{H-NMR}$: 5.37 (s, 2 H, CH_2), 7.60—8.27 (m, 4 H, arom. H), 9.26 (s, 1 H, H-2).*6-Brom-1,4-dihydro-chinazolin-4-on-1-yl-essigsäure (5b)*

IR: 1 725, 1 650, 1 600.

MS: 282 (M^+ , 33), 238 (60), 224 (47), 210 (100), 197 (17), 182 (40), 169 (13), 156 (17), 146 (33), 132 (27), 117 (30), 104 (33). $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz): 5.10 (s, 2 H, CH_2), 7.49 (d, 1 H, $J = 8.8$, H-8), 7.97 (d, 1 H, $J = 8.8$, H-7), 8.16 (s, 1 H, H-5), 8.51 (s, 1 H, H-2).*6-Chlor-1,4-dihydro-chinazolin-4-on-1-yl-essigsäure (5c)*

IR: 1 725, 1 645, 1 600.

MS: 238 (M^+ , 85), 210 (62), 194 (99), 180 (93), 166 (100), 138 (93).*2-Substituierte 1,4-Dihydro-chinazolin-4-on-1-yl-essigsäureester (9)*

10 mmol der Verbindung **2**, 25 mmol des Säurechlorids in 50 ml Benzen, 0.5 ml Pyridin und 50 mg 4-Dimethylaminopyridin werden 5 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand in 50 ml Wasser gelöst, mit Ammoniak auf *pH* 7—8 eingestellt, abgesaugt und aus Essigsäureethylester und/oder Methanol umkristallisiert.

1,4-Dihydro-2-methyl-chinazolin-4-on-1-yl-essigsäuremethylesterhydrochlorid (9a)

IR: 1 730, 1 625.

MS: 232 (M^+ , 90), 191 (88), 185 (33), 163 (82), 148 (71), 132 (100), 105 (62), 94 (35). $^1\text{H-NMR}$: 3.24 (s, 3 H, 2- CH_3), 4.07 (s, 3 H, OCH_3), 5.84 (s, 2 H, CH_2), 7.90—8.41 (m, 3 H, H-6, H-7, H-8), 8.50 (d, 1 H, H-5).

2-Ethyl-1,4-dihydro-chinazolin-4-on-1-yl-essigsäuremethylester (9b)

IR: 1750, 1645, 1610.

MS: 246 (M^+ , 84), 231 (15), 215 (16), 201 (12), 187 (78), 173 (32), 163 (35), 148 (42), 132 (100), 105 (36). $^1\text{H-NMR}$: 1.42 (t, 3 H, CH_2CH_3), 3.03 (q, 2 H, CH_2CH_3), 3.99 (s, 3 H, OCH_3), 5.48 (s, 2 H, N-CH_2), 7.60–8.08 (m, 3 H, H-6, H-7, H-8), 8.29 (d, 1 H, H-5).*1,4-Dihydro-2-phenyl-chinazolin-4-on-1-yl-essigsäuremethylester (9c)*

IR: 1740, 1655—1650, 1605.

MS: 294 (M^+ , 22), 235 (42), 222 (6), 191 (73), 163 (54), 146 (57), 132 (100), 105 (53). $^1\text{H-NMR}$: 3.91 (s, 3 H, CH_3), 5.17 (s, 2 H, CH_2), 7.65—8.15 (m, 8 H, aromat. H), 8.36 (d, 1 H, H-5).*1,4-Dihydro-2-(4-nitro-phenyl)-chinazolin-4-on-1-yl-essigsäuremethylester (9d)*

IR: 1745, 1650, 1605—1595, 1545—1530, 1350.

MS: 339 (M^+ , 26), 281 (16), 221 (64), 207 (73), 191 (56), 162 (58), 150 (91), 132 (100), 120 (80), 104 (48).*6-Chlor-1,4-dihydro-2-phenyl-chinazolin-4-on-1-yl-essigsäuremethylester (9g)*

IR: 1750, 1650—1645, 1600.

MS: 328 (M^+ , 36), 270 (54), 269 (57), 255 (21), 225 (60), 197 (57), 182 (42), 166 (100), 118 (41), 105 (85). $^1\text{H-NMR}$: 3.92 (s, 3 H, CH_3), 5.20 (s, 2 H, CH_2), 7.72—8.17 (m, 7 H, aromat. H), 8.17 (d, 1 H, H-5).*6-Chlor-2-(2-chlor-phenyl)-1,4-dihydro-chinazolin-4-on-1-yl-essigsäuremethylester (9h)*

IR: 1755, 1650, 1600.

MS: 362 (M^+ , 77), 304 (83), 269 (76), 225 (93), 197 (90), 166 (100).**9e und 9f**

1.0 g (5.8 mmol) 4-Hydroxy-benzamidinhydrochlorid [bzw. 2.1 g (13.4 mmol) Benzamidinhydrochlorid] und 1.4 g (5.96 mmol) **1a** [bzw. 3.4 g (13.5 mmol) **1b**] werden in 60 ml absol. Pyridin unter Stickstoff 10 h unter Rückfluß gekocht. Pyridin wird im Vakuum abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt, abgesaugt und aus Ethanol/Wasser umkristallisiert.

Ausb.: 1.05 g (3.39 mmol) 58% d. Th. an **9e** [bzw. 2.6 g (8.44 mmol) 63% d. Th. an **9f**].

1,4-Dihydro-2-(4-hydroxy-phenyl)-chinazolin-4-on-1-yl-essigsäuremethylester (9e)

IR: 1745, 1645, 1610.

MS: 252 (57), 251 (55), 238 (43), 133 (77), 119 (100), 105 (73).

 $^1\text{H-NMR}$: 3.42 (s, 3 H, CH_3), 5.12 (s, 2 H, CH_2), 7.10—8.14 (m, 7 H, aromat. H), 8.36 (d, 1 H, H-5).

1,4-Dihydro-2-phenyl-chinazolin-4-on-1-yl-essigsäuremethylester (9f)

IR: 1 745, 1 640, 1 600.

MS: 308 (M^+ , 14), 205 (18), 177 (10), 148 (6), 133 (12), 132 (100). $^1\text{H-NMR}$: 1.33 (t, 3 H, $J = 7$, CH_3), 4.35 (q, 2 H, $J = 7$, CH_2CH_3), 5.14 (s, 2 H, N-CH_2), 7.65—8.12 (m, 8 H, arom. H), 8.34 (d, 1 H, H-5).*2-Benzoylamino-hippursäuremethylester (11)***11** wurde analog zu **9** hergestellt.

IR: 3 435, 3 195, 3 160, 3 070, 1 730, 1 670, 1 645, 1 600.

MS: 312 (M^+ , 49), 294 (5), 235 (5), 224 (45), 223 (24), 196 (45), 176 (7), 146 (13), 120 (13), 105 (100). $^1\text{H-NMR}$: 3.87 (s, 3 H, CH_3), 4.28 (d, 2 H, $J = 6$, CH_2), 7.32—8.94 (m, 9 H, arom. H), 9.45 (t, 1 H, NHCH_2), 12.44 (s, 1 H, NHCO).Schmp.: 159—162°. Ausb.: 45% d. Th. $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$ (312.33).*3,4-Dihydro-2-phenyl-chinazolin-4-on-3-yl-essigsäuremethylester (12a)*Nach der Vorschrift für **4** mit Orthobenzoesäuretrimethylester bei 150° hergestellt.

IR: 1 745, 1 680, 1 605, 1 595.

MS: 294 (M^+ , 100), 279 (51), 263 (69), 262 (65), 261 (66), 249 (25), 235 (98), 222 (26), 207 (62), 179 (87), 148 (25), 132 (34), 119 (53), 105 (44). $^1\text{H-NMR}$: 3.86 (s, 3 H, CH_3), 4.87 (s, 2 H, CH_2), 7.68—8.16 (m, 8 H, arom. H), 8.36 (d, 1 H, $J = 6$, H-5).Schmp.: 117—118°. Ausb.: 36% d. Th. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ (294.31).**Literatur**

- ¹ Schmidt J., Süsse M., Johne S., Org. Mass Spectrom. **20**, 184 (1985) (4. Mitt.).
- ² Süsse M., Johne S., J. prakt. Chem. **326**, 1027 (1984).
- ³ Johne S., Fortschr. Arzneimittelforschung **26**, 259 (1982).
- ⁴ Süsse M., Johne S., Z. Chem. **21**, 431 (1981).
- ⁵ Ziegler E., Steiger W., Kappe Th., Monatsh. Chem. **100**, 948 (1969).
- ⁶ Naik N. R., Amin A. F., Patel S. R., J. Indian Chem. Soc. **56**, 708 (1979).
- ⁷ Ozaki K., Yamada Y., Oine T., Chem. Pharm. Bull. **31**, 2234 (1983).
- ⁸ Ozaki K., Yamada Y., Oine T., Chem. Pharm. Bull. **28**, 702 (1980).
- ⁹ Oine T., Yamada Y., Ozaki K., Wakamoto S., Jap. Pat. Kokai 77-153983 (1977); Chem. Abstr. **88**, 190882 (1978).
- ¹⁰ Oine T., Ozaki K., Yamada Y., Jpn. Kokai Tokkyo Koho 7909, 290; Chem. Abstr. **91**, 39517c (1979).
- ¹¹ Ozaki K., Yamada Y., Oine T., J. Org. Chem. **46**, 1571 (1981).
- ¹² Süsse M., Johne S., Herzberg B., Schaks A., DDR-WP C 07D 2401067 (1982).
- ¹³ Miki T., Asano M., EPÜ-Patent 9608; C 07C 103/50.
- ¹⁴ Süsse M., Johne S., J. prakt. Chem. **326**, 342 (1984).
- ¹⁵ Süsse M., Johne S., DDR-Pat. 222 307 (1983).
- ¹⁶ Süsse M., Johne S., DDR-Pat. 221 737 (1983).
- ¹⁷ Hartmann G. E., Koletar G., Pfister D. R., J. Heterocycl. Chem. **12**, 565 (1975).