

Reaktionen mit 1-Benzotriazolcarbonsaeurechlorid. VI. Synthese von 3,1-Benzoxazin-4-onen bzw. Quinazolin-2,4-(1H,3H)-dionen

Butula, Ivan; Vela, V.; Zorc, Branka

Source / Izvornik: **Croatica Chemica Acta, 1981, 54, 105 - 108**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:494009>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-12**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



CCA-1264

YU ISSN 0011-1643

UDC 547.856.1

Notiz

Reaktionen mit 1-Benzotriazolcarbonsäurechlorid.VI.¹ Synthese von 3,1-Benzoxazin-4-onen bzw. Quinazolin-2,4-(1H,3H)-dionen

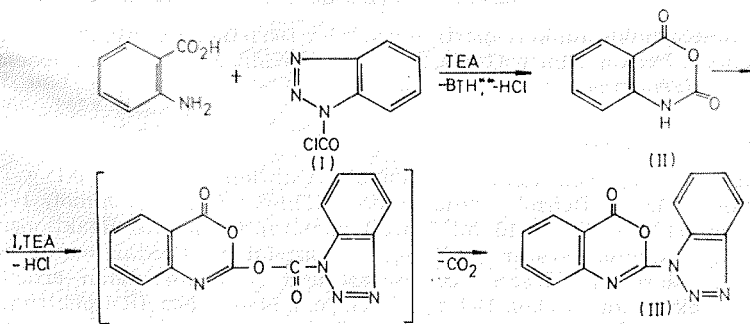
I. Butula, V. Vela* und B. Zorc

Pharmazeutisch-biochemische Fakultät der Universität Zagreb, A. Kovačića 1, 41000 Zagreb, Kroatien, Jugoslawien

Eingegangen am 1. September 1980

Anthranilsäure reagiert mit 1 mol 1-Benzotriazolcarbonsäurechlorid (I) zu Isatosäureanhydrid (II), mit 2 Mol I zu 2-(1-Benzotriazolyl)-3,1-benzoxazin-4-on (III), das weiter mit Aminen, unter Abspaltung von Benzotriazol, in entsprechend substituierten 2-Amino-3,1-benzoxazin-4-one bzw. Quinazolin-2,4-(1H,3H)-dione übergeht.

Das früher beschriebene, aus Benzotriazol und Phosgen leicht zugängliche, 1-Benzotriazolcarbonsäurechlorid (I)², reagiert mit Anthranilsäure in Gegenwart von Triethylamin (TEA) im Molverhältnis 1 : 1 zu Isatosäureanhydrid (II), im Molverhältnis 2 : 1 zu 2-(1-Benzotriazolyl)-3,1-benzoxazin-4-on (III). Da unter gleichen Bedingungen auch Isatosäureanhydrid mit I zu III reagiert, ist anzunehmen, daß die Reaktion von Anthranilsäure zu III über II verläuft.

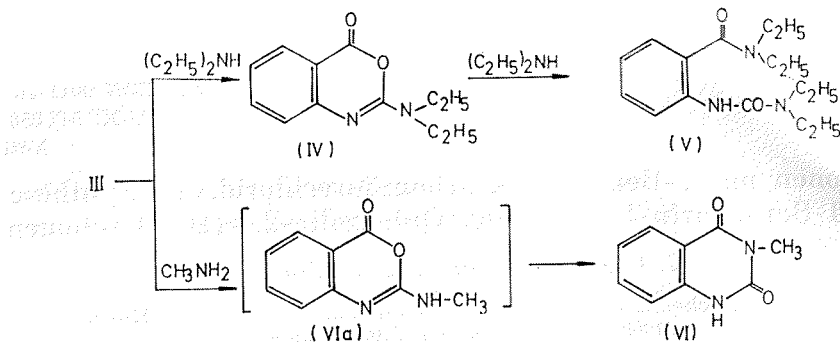


2-(1-Benzotriazolyl)-3,1-benzoxazin-4-on (III), das als O-Acylderivat eines reaktiven Carbamoyl-benzotriazols aufzufassen ist, reagiert mit Aminen analog den Carbamoyl-benzotriazolen (1-Benzotriazolcarbonsäureamiden)³, unter Abspaltung von Benzotriazol zu den 2-Aminosubstituierten 3,1-benzoxazin-4-onen. So entsteht bei der Einwirkung von Diethylamin auf III das 2-Diethylamino-3,1-benzoxazin-4-on (IV), das von kleineren Mengen *N*-(2-Diethylaminocarbonyl-phenyl)-*N'*,*N'*-diethyl-harnstoffes (V) begleitet wird. Das V entsteht beson-

* Anschrift: PLIVA, Pharmazeutische und Chemische Fabrik, 41000 Zagreb, Kroatien, Jugoslawien

** BTH = Benzotriazol

ders bei ungünstigen Konzentrationsverhältnissen oder bei Verwendung von überschüssigem Diethylamin.



Mit Methylamin reagiert III zu 3-Methyl-quinazolin-2,4-(1H,4H)-dion (VI), das durch die bekannte Umlagerung^{4,5} aus dem zuerst entstandenen Benzoxazinon-Derivat VIa entsteht.

Die Verbindungen V bzw. VI sind bekannt und ihre Herstellung ist durch Einwirkung von Isocyanaten bzw. Isothiocyanaten auf Anthranilsäure⁶⁻¹¹, Isocyanaten auf Benzotriazin⁴ oder Aminen auf 2-Isocyanato-benzoesäurechlorid⁶ beschrieben worden. Bei Umsetzungen von III mit anderen Aminen, entstehen, wie bei den in der Literatur beschriebenen Reaktionen, Mischungen von Benzoxazinonen und Quinazolinonen. Deshalb wurden diese Reaktionen nicht näher untersucht.

EXPERIMENTELLER TEIL

Die Schmelzpunkte (unkorrigiert) wurden im Berl-Block bestimmt, die IR-Spektren mit einem Perkin Elmer Gerät 257, die ¹H-NMR-Spektren mit einem Varian Gerät T-60 aufgenommen.

Isatosäure-anhydrid (II)

Zu einer Lösung von 0,137 g (1 mmol) Anthranilsäure und 0,1 g (1 mmol) Triethylamin in 40 ml Benzol wurden unter Kühlung 0,18 g (1 mmol) 1-Benzotriazolcarbonsäurechlorid (I) in 10 ml Benzol zugetropft und die Reaktionsmischung 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das ausgefallene Produkt wurde abgetrennt, mit verd. Salzsäure und Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhielt 0,11 g (69%) II, das einen identischen Schmp. sowie ein identisches IR-Spektrum wie die Vergleichsubstanz zeigte.

2-(1-Benzotriazolyl)-3,1-benzoxazin-4-on (III)

a) Zu einer Lösung von 0,137 g (1 mmol) Antranilsäure und 0,2 g (2 mmol) Triethylamin in 40 ml Benzol wurden unter Kühlung 0,360 g (2 mmol) I in 10 ml Benzol zugetropft. Nach dreistündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Produkt abgesaugt mit Wasser gewaschen und aus Chloroform umkristallisiert. Man erhielt 0,22 g (84%) III mit Schmp. 195–198 °C.

Anal. C₁₄H₈N₄O₂ (264,24) ber. C 63,63 H 3,05 N 21,21
gef. 63,84 3,18 21,27

I. R. (KBr): ν_{\max} = 1735, 1680, 1580 und 1530 cm⁻¹.

b) Aus 1 mmol II, 1 mmol TEA und 1 mmol I erhielt man, bei Ausführung und Aufarbeitung der Reaktion wie oben, III in 80%-iger Ausbeute.

2-Diethylamino-3,1-benzoxazin-4-on (IV)

a) Eine Lösung von 0,27 g (3,7 mmol) Diethylamin in 10 ml Chloroform wurde unter Rühren bei Raumtemperatur zu 1,0 g (3,7 mmol) III in 150 ml Chloroform zugetropft. Nach zweistündigem Rühren wurde das Lsgm. im Vakuum abgedampft, der Rückstand in 20 ml Benzol gelöst und das Benzotriazol durch Auswaschen mit verd. Natronlauge entfernt. Das ölige Rohprodukt, das beim Stehen kristallisierte, wurde aus Petrolether umkristallisiert. Ausbeute 0,59 g (73%), Schmp. 39–41 °C (Lit.⁵ als Öl ohne Daten angegeben).

Anal. $C_{12}H_{14}N_2O_2$ (218,25) ber. C 66,03 H 6,47 N 12,84
gef. 66,21 6,20 13,04

I. R. (KBr): $\nu_{\max} = 1765$ und 1600 cm^{-1} .

¹H. NMR (CCl_4): $\delta = 8\text{--}6,9$ (m, 4H_{aromat}); $3,8\text{--}3,3$ (q, 4H, CH_2CH_3); $1,45\text{--}1,1$ ppm (t, 6H, CH_2CH_3).

b) 1,32 g (5 mmol) III wurden in 30 ml Benzol suspendiert, 0,37 g (5 mmol) Diethylamin zugegeben und die Mischung 2 Stdn. bei Raumtemperatur gerührt. Die entstandene Lösung wurde mit verd. Natronlauge und Wasser gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und abgedampft. Der ölige Rückstand wurde auf einer Kieselgelsäule mittels Chloroform/Ethylacetat 1:1 chromatographiert. Zuerst erhielt man 0,7 g (64%) IV und dann 0,14 g N-(2-Diethylaminocarbonyl-phenyl)-N',N'-diethylharnstoff (V) als Öl.

Anal. $C_{16}H_{25}N_2O_2$ (291,38) ber. C 65,95 H 8,65 N 14,42
gef. 65,67 8,93 14,51

I. R. (KBr): $\nu_{\max} = 3360, 2980, 1660, 1630, 1630$ und 1525 cm^{-1} .

3-Methyl-quinazolin-2,4-(1H,3H)-dion (VI)

0,77 g (3 mmol) III wurden in 10 ml 30%-iger wässriger Methylaminlösung 4 Stdn. lang bei Raumtemperatur gerührt. Das ausgefallene Produkt VI wurde abgesaugt und aus Ethylacetat/Ethanol umkristallisiert. Ausbeute 0,47 g (89%), Schmp. 244–245 ° (Lit.⁴ 234 °C).

LITERATUR

1. I. Butula, V. Vela und M. V. Proštenik, *Croat. Chem. Acta*, **52** (1979) 47.
2. I. Butula, M. V. Proštenik und V. Vela, *Croat. Chem. Acta*, **49** (1977) 837.
3. I. Butula, V. Vela und B. Ivezić, *Croat. Chem. Acta*, **51** (1978) 339.
4. H. Herlinger, *Angew. Chem.*, **76** (1964) 437.
5. H. Urlich, B. Tucher und A. A. Sayigh, *J. Org. Chem.* **32** (1967) 4052.
6. N. Yoda und Y. Kurihara (Toyo Rayon), *Jap. Pat.* ('67) 11836; *C. A.* **68** (1968) 69039 r.
7. K. H. David und J. Schramm (Bayer A.G.) *Deutsch. Offen.* 2,315.302; *C. A.* **82** (1975) 16859 r.
8. K. H. David und W. Giessler (Bayer A.G.), *Deutsch. Offen.* 2,315.303; *C. A.* **82** (1975) 16851 g.
9. J. C. Sheehan und G. D. Daves, *J. Org. Chem.* **29** (1964) 3599.
10. C. D. Hurd, C. N. Buess und L. Bauer, *J. Org. Chem.* **19** (1954) 1140.
11. K. Lempert und G. Doleschall, *Monatsh. Chem.* **95** (1964) 950.

SAŽETAK

Reakcija klorida 1-benzotriazolkarboksilne kiseline. VI. Sinteza 3,1-benzoksazin-4-ena i 1H,3H-kinazolin-2,4-diona*I. Butula, V. Vela i B. Zorc*

Antranilna kiselina prelazi djelovanjem jednog mola klorida 1-benzotriazolkarboksilne kiseline (I) u isatoanhidrid (II), a s dva mola I u 2-(1-benzotriazolil)-3,1-benzoksazin-4-on(III).

Aminolizom benzoksazinona III nastaju uz otcjepljenje benzotriazola odgovarajuće supstituirani 2-amino-3-1-benzoksazin-4-oni odnosno njihovom pregradnjom 3-supstituirani 1H,3H kinazolin-2,4-dioni.

FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET
SVEUČILIŠTA U ZAGREBU, 41000 ZAGREB,
A. KOVAČICA 1

Prispjelo 1. rujna 1989