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

Anthranilsaure reagiert mit 1 mol 1-Benzotriazolcarbonsäurechlorid (I) zu Isatosaureanhydrid (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 Anthranilsaure in Gegenwart von Triethylamin (TEA) im Molverhältnis 1 : 1 zu Isatosaureanhydrid (II), im Molverhältnis 2 : 1 zu 2-(1-Benzotriazolyl)-3,1-benzoxazin-4-on (III). Da unter gleichen Bedingungen auch Isatosaureanhydrid mit I zu III reagiert, ist anzunehmen, daß die Reaktion von Anthranilsaure zu III über II verläuft.

\[
\begin{align*}
\text{CO}_2\text{H} + \text{N}_\text{N} \rightarrow \text{O} \\
\text{CICO} \rightarrow \text{BTH} \rightarrow \text{HCl} \\
\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{N}_\text{N} \\
\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{N}_\text{N} \\
\text{N}_\text{N} \rightarrow \text{N}_\text{N} \\
\end{align*}
\]

2-(1-Benzotriazolyl)-3,1-benzoxazin-4-on (III), das als 0-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-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 Benzoxazizin-derivat VIa entsteht.


**EXPERIMENTELLER TEIL**

Die Schmelzpunkte (unkorrigiert) wurden im Berl-Block bestimmt, die IR-Spektren mit einem Perkin Elmer Gerät 257, die \(^1\)H-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 zugetropt 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\%/o) 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) Anthranilsäure und 0,2 g (2 mmol) Triethylamin in 40 ml Benzol wurden unter Kühlung 0,360 g (2 mmol) I in 10 ml Benzol zugetropt. Nach dreistündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Produkt abgesaugt mit Wasser gewaschen und aus Chloroform umkristallisiert. Man erhielt 0,22 g (84\%/o) III mit Schmp. 195—198°C.

**Anal.** C\(_{14}\)H\(_{13}\)N\(_2\)O\(_2\) (264.24) ber. C 63,63 H 3,05 N 21,21
gef. 63,84 3,18 21,27

I. R. (KBr): \(v_{\text{max}} = 1735, 1680, 1580\) 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 Petroleum umkristallisiert. Ausbeute 0,59 g (73%), Schmp. 39—41°C (Lit.5 als Öl ohne Daten angegeben).

Anal. C₁₂H₁₄N₂O₂ (218,25) ber. C 66,03 H 6,47 N 12,84
gef. 66,21 6,20 13,04

I. R. (KBr): υₘₐₓ = 1765 und 1600 cm⁻¹.

'H NMR (CCl₄): δ = 8—6,9 (m, 4Hₜₐₙₐ₀ₚₐₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐₚₜₐ欧盟 2-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
SAŽETAK

Reakcija klorida 1-benzotriazolkarboksilne kiseline. VI. Sinteza 3,1-benzoksazin-4-on-a 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-BIJEKEMIJSKI FAKULTET
SVEUČILIŠTA U ZAGREBU, 41000 ZAGREB,
A. KOVACIĆA 1

Prispjelo 1. rujna 1980