

ANGEWANDTE CHEMIE

FORTSETZUNG DER ZEITSCHRIFT »DIE CHEMIE«

HERAUSGEGEBEN VON DER GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

78. JAHRGANG

NR. 2 · SEITE 125–156

21. JANUAR 1966

Neue Wege zur Synthese einiger Pyrimidine und Chinazoline

VON DR. G. DE STEVENS, DR. H. M. BLATTER UND DR. R. W. J. CARNEY

CHEMICAL RESEARCH DIVISION, CIBA PHARMACEUTICAL COMPANY, SUMMIT,
NEW JERSEY (USA)

In dieser Arbeit wird ein Überblick über einige neue Methoden zur Synthese bisher unbekannter Pyrimidine, Tetrahydrochinazoline und Chinazoline gegeben. Es handelt sich um besonders einfache ein- oder zweistufige Reaktionen, die allgemein und vielseitig anwendbar sind und mit hohen Ausbeuten verlaufen. Einige Eigenschaften der so gewonnenen heterocyclischen Systeme werden besprochen.

Auf der Suche nach biologisch wirksamen Verbindungen beschäftigen wir uns seit einigen Jahren mit der Synthese neuer heterocyclischer Systeme. 5,6,7,8-Tetrahydrobenzothiazolin-2-one^[1], 5,6,7,8-Tetrahydrobenzoxazole^[2,3], 1,2,4,5-Tetrahydro-1,3-benzodiazepine^[4] und Pyrazolo[1,5-c]chinazoline^[5] sind im Verlauf dieser Arbeiten erstmalig dargestellt worden. Kürzlich ist es uns gelungen, neue Verfahren zur Synthese 1,2-disubstituierter Pyrimidine^[6], Tetrahydrochinazoline^[7,8] und Chinazoline^[9,10] zu entwickeln, die im folgenden beschrieben werden.

1,2-Disubstituierte Pyrimidine

Brown^[11] machte kürzlich darauf aufmerksam, daß von den zahlreichen Mercaptopyrimidinen nur die 2-Mercapto-Verbindungen durch Aufbau des heterocyclischen Ringes aus einem C₃-Zwischenprodukt und einem damit kondensierenden Partner (z. B. aus Cyanessigsäure-

äthylester und Thioharnstoff) gewonnen worden sind. Dagegen hat man 4-Mercaptopyrimidine bisher nur über die 4-Hydroxy- oder 4-Chlorpyrimidine durch Umsetzung mit Phosphorpentasulfid oder Natrium-hydrosulfid synthetisiert, und dieses Verfahren ist auf die Synthese 1-substituierter 4-Mercaptopyrimidine beschränkt. In einigen Fällen sind 1-Alkyl-4-oxopyrimidine durch Alkylierung von 4-Aminopyrimidinen und Hydrolyse des Produktes zugänglich^[12]. Ausgehend von einem C₃-Körper (z. B. Malonsäure-dinitril) und einem Amidin benötigt man zur Synthese eines 1-Alkyl-1,4-dihydro-4-thioxopyrimidins^[12] nach diesem Verfahren mindestens vier Stufen. Das Problem wird noch schwieriger, wenn man die bisher unbekannten 1,2-disubstituierten 1,4-Dihydro-4-thioxopyrimidine synthetisieren will und hier besonders die 1,2-Diaryl-Derivate, die nach herkömmlichen Verfahren nicht zugänglich sind.

Um solche Verbindungen darzustellen, gingen wir von einer Beobachtung aus, die Behrend^[13,14] zu Anfang dieses Jahrhunderts machte: Er fand, daß bei der Kondensation von β-Aminocrotonsäure-äthylester mit Phenylisothiocyanat 6-Methyl-3-phenyl-2-thiouracil und β-Amino-α-phenyl-thiocarbamoylcrotonsäure-äthylester entstehen. Die Identifizierung des zuletzt genannten Esters ließ darauf schließen, daß sich β-Aminocroton-

[1] G. de Stevens, A. Frutchey, A. Halamanaris u. H. O. Luts, J. Amer. chem. Soc. 79, 5263 (1957).

[2] G. de Stevens, US.-Pat. 2857394 (2. Okt. 1958).

[3] G. de Stevens u. R. H. Sprague, US.-Pat. 2892837 (22. Sept. 1959).

[4] G. de Stevens u. M. Dughi, J. Amer. chem. Soc. 83, 3087 (1961).

[5] G. de Stevens u. H. M. Blatter, Angew. Chem. 74, 249 (1962).

[6] G. de Stevens, B. Smolinsky u. L. Dorfman, J. org. Chemistry 29, 1115 (1964).

[7] R. W. J. Carney, J. Wojtkunski u. G. de Stevens, J. org. Chemistry 29, 288 (1964).

[8] H. M. Blatter u. H. Lukaszewski, J. org. Chemistry 30 (1965), m Druck.

[9] H. M. Blatter u. H. Lukaszewski, Tetrahedron Letters 1964, 355.

[10] H. M. Blatter, H. Lukaszewski u. G. de Stevens, J. org. Chemistry 30, 1020 (1965).

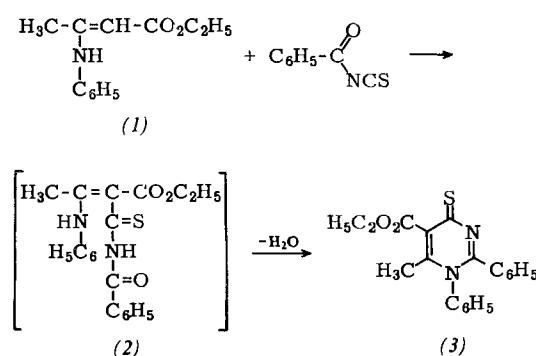
[11] D. J. Brown: The Pyrimidines. Wiley, New York 1962.

[12] D. J. Brown, E. Hoerger u. S. F. Mason, J. chem. Soc. (London) 1955, 211; siehe auch [2].

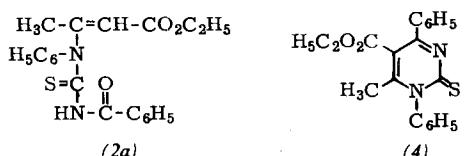
[13] R. Behrend, F. Meyer u. Y. Buchholz, Liebigs Ann. Chem. 314, 200 (1900).

[14] R. Behrend u. P. Hesse, Liebigs Ann. Chem. 329, 341 (1903).

säure-äthylester unter neutralen Bedingungen gegenüber der Isothiocyanatgruppe als Enamin verhält, was wir bestätigen konnten. Daraufhin versuchten wir β -Phenylaminocrotonsäure-äthylester (1) mit Benzoylisothiocyanat zu kondensieren. Dabei sollte sich zunächst

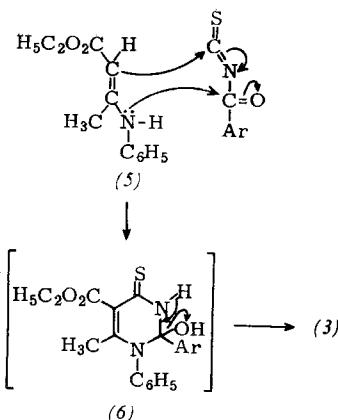


β -Phenylamino- α -benzoylthiocarbamoylcrotonsäure-äthylester (2) bilden. Ließ man die Reaktion jedoch in Äthyläther oder Tetrahydrofuran unter mildem Sieden des Lösungsmittels ablaufen, so entstand mit 60 % Ausbeute ein hellgelber Niederschlag, dessen Elementaranalyse zeigte, daß aus dem Zwischenprodukt (2) die Elemente des Wassers abgespalten worden waren. Aus den UV-, IR- und NMR-Spektren ergab sich für das Produkt die Struktur (3). Die Struktur (4) kam nicht in Frage, weil zu ihrer Bildung die Amid-Carbonylgruppe in Wechselwirkung mit dem Vinyl-Proton hätte treten müssen (2a), was unter den milden Reaktionsbedingungen nicht zur Eliminierung von Wasser führen kann.

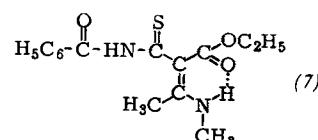


Die Reaktion ist auf zahlreiche α,β -ungesättigte Aminoster und Acyl- oder Aroyl-isothiocyanate angewendet worden [6]. Einige Besonderheiten sind bemerkenswert: Die Bedingungen, unter denen die Reaktion verläuft, sind außerordentlich mild, d. h. Kondensation und Ringschluß treten in Abwesenheit saurer oder basischer Katalysatoren und bei verhältnismäßig niedrigen Temperaturen ($25\text{--}50^\circ\text{C}$) ein. Sie scheint recht allgemein anwendbar zu sein, doch erhält man besonders hohe Ausbeuten an 1,4-Dihydro-4-thioxopyrimidinen, wenn das Aroylisothiocyanat eine elektronensaugende Gruppe trägt (Beispiel: p-Nitrobenzoylisothiocyanat). Dagegen ist die Ausbeute bei der Kondensation von β -Phenylaminocrotonsäure-äthylester mit o-Methoxybenzoylisothiocyanat nur gering, und man erhält mehrere Nebenprodukte. Diese Beobachtungen sprechen für den durch die Formeln (5) und (6) wiedergegebenen Reaktionsverlauf, der für den Ringschluß und die anschließende Wasserabspaltung eine Carbonylgruppe mit Elektronenmangel verlangt.

Von aliphatischen Säuren abgeleitete Acylisothiocyanate geben normalerweise gute Ausbeuten. Abwandlungen in der Struktur des Crotonsäureesters haben praktisch



keinen Einfluß auf den Verlauf der Reaktion. Interessanterweise reagieren β -Methylaminocrotonsäure-äthylester und Benzoylisothiocyanat in Äthyläther sofort miteinander unter Bildung des unlöslichen Zwischenproduktes (7), das sich in kochendem Äthanol oder Tetrahydrofuran löst und unter Wasserabspaltung den Ring schließt. Ähnlich verläuft die Reaktion mit β -Aminocrotonsäure-äthylester. In Tetrahydrofuran reagieren beide Ester jedoch mit Acylisothiocyanaten direkt zu den 1,4-Dihydro-4-thioxopyrimidinen. Die Stereochemie der Verbindungen (7) und verwandter Derivate wurde durch IR- und NMR-Spektroskopie ermittelt.



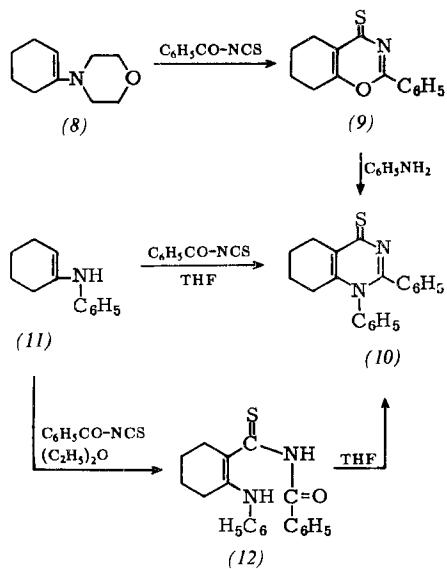
Die Estercarbonyl-Bande, die im IR-Spektrum des β -Aminocrotonsäure-äthylesters bei 1665 cm^{-1} liegt, findet man im IR-Spektrum des β -Phenylaminocrotonsäureesters bei 1655 cm^{-1} . Diese Verschiebung hat ihre Ursache darin, daß eine intramolekulare Wasserstoffbrücke die Amino- und die Äthoxycarbonyl-Gruppe im β -Aminocrotonsäure-äthylester in cis-Stellung hält. Dafür spricht auch die im NMR-Spektrum [15] auftretende chemische Verschiebung. Außerdem findet man im IR-Spektrum des β -Diäthylaminocrotonsäure-äthylesters [15] zwei Banden für die Carbonylgruppe, nämlich eine sehr schwache Bande bei 1677 cm^{-1} und eine starke Bande bei 1655 cm^{-1} . Das zeigt, daß dieser Ester als ein Gemisch aus cis- und trans-Isomer vorliegt, wobei die trans-Form überwiegt, wie das Intensitätsverhältnis der beiden Absorptionsbanden zeigt.

Auch in den Aroylcarbamoyl- und Aroylthiocarbamoyl-Derivaten (7) des β -Aminocrotonsäure-äthylesters befinden sich Amino- und Estergruppe in cis-Stellung, denn die IR-Bande der Estergruppe liegt bei 1665 bis 1672 cm^{-1} , wenn die Aminogruppe nicht substituiert ist, und bei 1657 cm^{-1} , wenn sie einen Phenylrest trägt. Diese sterische Anordnung ist jedoch für den Ringschluß ohne Bedeutung, weil sich in Lösung ein cis-trans-Gleichgewicht einstellen und der Ringschluß dann rasch über das stets in kleiner Menge vorhandene trans-Isomer verlaufen kann.

[15] C. F. Huebner, L. Dorfman, M. M. Robison, E. Donoghue, W. G. Pierson u. P. Strachan, J. org. Chemistry 28, 3134 (1963).

1,2-Disubstituierte 1,4,5,6,7,8-Hexahydrochinazolin-4-thione

Hünig und Hübner^[16] berichteten, daß man bei der Umsetzung von Morphinocyclohexen (8) mit Benzoylisothiocyanat mit 50 % Ausb. 5,6,7,8-Tetrahydro-2-phenylbenzoxazin-4-thion (9) erhält. Da 1,3-Oxazin-4-one hinsichtlich der Verteilung der Doppelbindungen eine formale Ähnlichkeit mit 1,4-Pyrone haben, und da sich 1,4-Pyrone durch Erhitzen mit primären Aminen glatt in 4-Pyridone umwandeln lassen^[17], untersuchten wir die Reaktion von (9) mit Aminen.



Kocht man die Verbindung in Äthanol mit überschüssigem Anilin, so entsteht mit 59 % Ausbeute eine gelbe kristalline Substanz der Struktur (10). Die Elementaranalyse zeigte, daß das Produkt aus den Ausgangsstoffen minus Wasser bestand. Das UV-Spektrum in Äthanol zeigt ein Maximum bei 342 bis 345 μm mit einer Schulter bei 254 μm . Es unterscheidet sich damit deutlich vom UV-Spektrum der Verbindung (9), die in Dioxan bei 228–230, 287 und 333–335 μm absorbiert. Offenbar also war der Chromophor der Verbindung (9) während der Reaktion beträchtlich verändert worden. Da sich im IR-Spektrum des Produktes keine NH-, OH- oder Carbonyl-Banden finden ließen, war anzunehmen, daß man es mit einer heterocyclischen Verbindung und nicht mit einem Cyclohexen-Derivat mit offenkettigen Substituenten zu tun hatte.

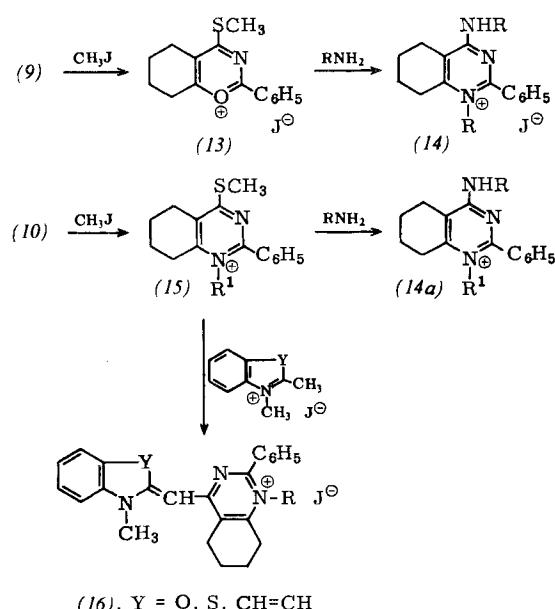
Um die Struktur (10) zu bestätigen, wurde Phenylaminocyclohexen (11) in Tetrahydrofuran mit Benzoylisothiocyanat umgesetzt. Das entstehende Produkt war mit der Verbindung (10) identisch. Führte man die gleiche Umsetzung jedoch in Äthyläther aus, so erhielt man zunächst das Benzoylthiocarbamoyl-Derivat (12), das sich durch Kochen in Tetrahydrofuran gleichfalls in die Verbindung (10) überführen ließ. Die Isolierung von (12) und seine Umwandlung in (10) zeigt, daß die Bildung von (10) aus (11) im Reaktionsverlauf mit der oben beschriebenen Pyrimidin-Synthese verwandt ist.

[16] S. Hünig u. K. Hübner, Chem. Ber. 95, 937 (1962).

[17] L. F. Cavalieri, Chem. Rev. 41, 525 (1947).

Mit zahlreichen primären Aminen entstanden aus (9) die bis dahin unbekannten 1-substituierten 1,4,5,6,7,8-Hexahydro-2-phenylchinazolin-4-thione. Mit Ammoniak erhält man aus (9) das 1,4,5,6,7,8-Hexahydro-2-phenylchinazolin-4-thion selbst. Quecksilber(II)-acetat reagiert mit all diesen Verbindungen glatt zu den entsprechenden Hexahydrochinazolin-4-onen.

Die vielseitige Verwendbarkeit des von Hünig dargestellten und bei diesen Synthesen als Zwischenprodukt verwendeten Benzoxazins (9) zeigt die Bildung der Tetrahydrochinazolinium-Salze (14) und (16). Bei der Umsetzung von (9) mit Methyljodid entsteht das Oxonium-Salz (13), das mit primären Aminen glatt und mit guter Ausbeute zu den 1,2-disubstituierten 4-Aminotetrahydrochinazolinium-jodiden (14) kondensiert.



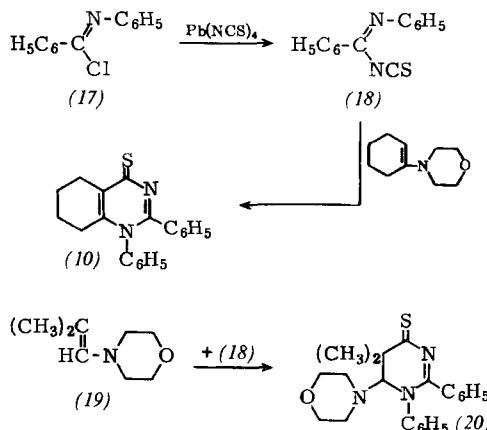
In diesen Verbindungen sind die Reste R an N-1 und an der Aminogruppe an C-4 gleich. Will man Derivate (14a) erhalten, in denen sich diese Reste unterscheiden, so muß man von N(1)-substituierten 1,4,5,6,7,8-Hexahydrochinazolin-4-thionen (10) ausgehen und diese zunächst mit Methyljodid umsetzen. Das entstehende Salz (15) läßt man dann mit einem primären Amin reagieren, in dem R von dem bereits an N-1 befindlichen Rest R^1 verschieden ist. Die als Zwischenprodukte auftretenden 4-Methylmercapto-5,6,7,8-tetrahydrochinazolinium-Salze (15) reagieren glatt auch mit den Alkyljodid-Salzen 2-methylsubstituierter Heterocyclen vom Typ des 2-Methylbenzthiazols unter Bildung von Verbindungen (16), die Cyanin-Farbstoffen ähneln.

Die Synthese von Verbindungen des Typs (9) mit Substituenten am Phenyl-Rest durch Reaktion mit entsprechend substituierten Aroylisothiocyanaten stieß auf zahlreiche Schwierigkeiten. Gewöhnlich erhielten wir teerartige Produkte, aus denen sich keine definierte Verbindung isolieren ließ. In dieser Hinsicht also ist das oben beschriebene Verfahren zur Herstellung 1-substituierter 2-Phenyl-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinazolin-4-thi-

[18] H. M. Blatter, 145th Meeting der Amer. chem. Soc., New York, September 1963; Abstracts of Papers 89 Q.

one (10) begrenzt, und wir mußten nach einem anderen Herstellungsverfahren suchen.

In einem anderen Zusammenhang^[9, 18] hatten wir schon früher N-Arylbenzimidoyl-isothiocyanate synthetisiert. Beispielsweise erhält man aus N-Phenylbenzimidoylchlorid (17), das aus Benzalid und Thionylchlorid leicht zugänglich ist, bei zweistündigem Kochen mit Blei-isothiocyanat in Benzol mit guter Ausbeute das N-Phenylbenzimidoyl-isothiocyanat (18). Dieses kondensiert mit Morphinocyclohexen, wobei mit brauchbarer Ausbeute das 1,2-Diphenyl-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinazolin-4-thion (10) entsteht^[8]. In weiteren Unter-

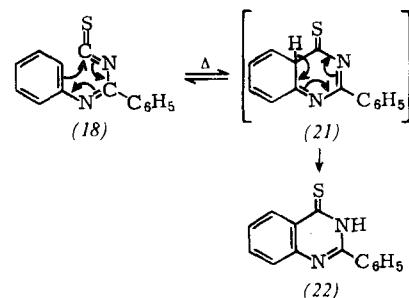
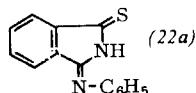


suchungen erwies sich diese Umsetzung als allgemein brauchbar und von der Art des Substituenten am Phenylrest in (18) unabhängig. Zahlreiche 1,2-disubstituierte 1,4,5,6,7,8-Hexahydrochinazolin-4-thione wurden so dargestellt, die auf anderen Wegen nicht zugänglich sind. Substituierte Carbonimidoyl-isothiocyanate (18) reagieren auch mit anderen Enaminen, z. B. mit (19), unter Bildung von Tetrahydropyrimidin-4-thionen (20)^[8].

2-Substituierte 3,4-Dihydrochinazolin-4-thione

N - Phenylbenzimidoyl - isothiocyanate (18) schließen schon unterhalb 80 °C (siedendes Benzol) den Ring zu 2-Phenyl-3,4-dihydrochinazolin-4-thionen (22)^[9]. Diese Reaktion ist mit zahlreichen Carbonimidoyl-isothiocyanaten untersucht worden und bietet ein allgemein anwendbares Verfahren zur Synthese von 3,4-Dihydrochinazolin-4-thionen, das unabhängig ist von den oft nur schwer zugänglichen Anthranilsäure-Derivaten. Der Ringschluß tritt ein unabhängig davon, ob einer der Phenylreste und insbesondere der an der Cyclisierung beteiligte Phenylrest einen elektronensaugenden (NO₂) oder einen elektronenspendenden Substituenten (OCH₃) trägt^[19].

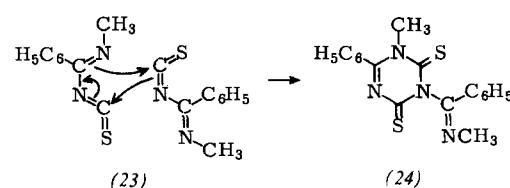
[19] Die andere Möglichkeit, daß Monothioimide vom Typ (22a) gebildet werden, wurde durch die unabhängige Synthese dieser Verbindungen ausgeschlossen. Außerdem hat P. A. S. Smith [20] gezeigt, daß man Verbindungen dieser Art nur in Gegenwart von Friedel-Crafts-Katalysatoren erhält.



Man darf daher annehmen, daß cis-Carbonimidoyl-isothiocyanate (18) den Ring durch eine cyclische, synchron verlaufende und thermisch induzierte Neuverteilung der σ- und π-Elektronen schließen. Zunächst sollte dabei das weniger beständige Valenz-Isomer (21) entstehen, das sich dann durch eine irreversible Protonenverschiebung zum aromatischen 3,4-Dihydrochinazolin-4-thion (22) stabilisiert.

Umwandlungen dieser Art (der hier beschriebene Prozeß besteht aus einer Claisen- und einer Cope-Umlagerung) sind als Reaktionen „ohne Mechanismus“ (no mechanism reactions) beschrieben worden^[21]. Natürlich bezieht sich diese Bezeichnung nur auf die Schwierigkeit oder gar Unmöglichkeit, für derartige Reaktionen einen Übergangszustand zu formulieren. Solche Vielzentren-Prozesse^[22] verlaufen weder ionisch noch radikalisch. Sie werden thermisch induziert, sind unabhängig von der äußeren Umgebung des Moleküls und werden oft auch durch strukturelle Änderungen im Molekül nicht beeinflußt. Alle diese Kriterien sind im vorliegenden Fall erfüllt.

In vielen Fällen konnte als Nebenprodukt, allerdings mit nur geringer Ausbeute, ein rotes kristallines Dimer des Carbonimidoyl-isothiocyanates isoliert werden. Im Fall des N-Methylbenzimidoyl-isothiocyanates (23) konnte dieses Dimer analytisch und spektroskopisch sowie durch eine unabhängige Synthese als das Triazin (24) identifiziert werden. Offenbar haben die roten kristallinen Dimeren stets Triazin-Struktur^[23].



1,2-Disubstituierte 1,4-Dihydrochinazolin-4-one und -thione

Schließlich widmeten wir uns der Synthese 1,2-disubstituierter 1,4-Dihydrochinazolin-4-thione und ihrer 4-Oxo-Derivate. Das Studium der Literatur zeigte überraschenderweise, daß man diesen Verbindungen bis dahin nur wenig Aufmerksamkeit geschenkt hatte. Nach Huang-Hsimann und Mann^[24] wird 2-Hydroxy-3-

[20] P. A. S. Smith, J. Amer. chem. Soc. 82, 4753 (1960).

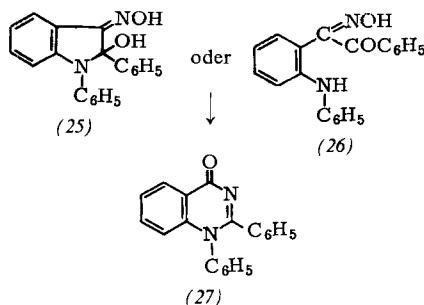
[21] W. v. E. Doering u. W. R. Roth, Tetrahedron 18, 67 (1962).

[22] Übersicht: S. J. Rhoads in P. de Mayo: Molecular Rearrangements. Interscience, New York und London 1963, Bd. I, S. 655.

[23] H. M. Blatter u. H. Lukaszewski, Tetrahedron Letters 1964, 1087.

[24] Huang-Hsimann u. F. G. Mann, J. chem. Soc. (London) 1949, 2903.

hydroxyimino-1,2-diphenylindolin (25), das man aus 3-Amino-1,2-diphenylindol durch Oxidation mit Luft erhält, durch äthanolische Salzsäure, wäßrige Natronlauge oder einfach durch Erhitzen in eine farblose, kristalline Substanz vom Schmelzpunkt 280 bis 281 °C umgewandelt, deren Zusammensetzung $C_{20}H_{14}N_2O$ der eines 1,4-Dihydrochinazolinons (27) entspricht. Da sich die Autoren der Richtigkeit dieser Zuordnung nicht sicher waren, schlugen sie das Oxim (26) als andere Möglichkeit vor. Die Frage blieb unentschieden, bis wir mit unseren Arbeiten auf diesem Gebiet begannen.

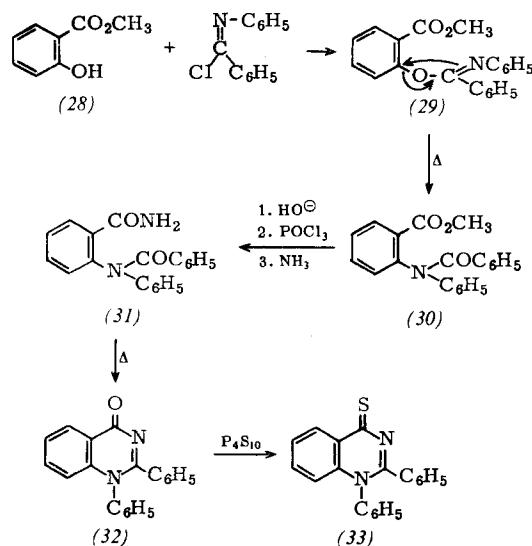


Wir versuchten zunächst, Verbindungen vom Typ (27) durch Kondensation von N-Phenylanthranilsäure mit Benzonitril [25] oder mit Iminobenzoësäure-äthylester [25, 26] oder durch Dehydrierung von 1,2-Diphenyl-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinazolin-4-on oder -thion mit Palladium auf Aktivkohle in Cymol zu synthetisieren, hatten aber nur wenig Erfolg. Als am wenigsten kompliziert und besonders eindeutig erschien uns dann der Weg über den Imidoester (29), der sich aus Salicylsäure-methylester (28) durch Kondensation mit N-Phenylbenzimidoylchlorid gewinnen lässt. Durch Chapman-Umlagerung [27] der Verbindung (29) nach der Methode von *Jamison* und *Turner* [28] kommt man zum N-Benzoyl-N-phenyl-salicylsäure-methylester (30), den man zur Säure verseift. Bildung des Säurechlorids und anschließende Aminierung führen zu (31) [29]. Beim Erhitzen dieser Verbindung auf 300 °C (wenige Minuten genügen) erhält man das erwünschte 1,2-Diphenyl-1,4-

[25] W. Ried u. W. Stephan, Chem. Ber. 95, 3042 (1962).

[26] W. Ried u. W. Stephan, Chem. Ber. 96, 1218 (1963).

dihydrochinazolin-4-on (32) [10] mit nahezu quantitativer Ausbeute, das sich dann mit Hilfe konventioneller Methoden in das Thion (33) überführen lässt.



Jeder dieser Schritte bringt eine hohe Ausbeute und wird nicht durch Nebenreaktionen kompliziert. Das Syntheseverfahren ist vielseitig anwendbar, da die Natur der Substituenten am Benzolring des Chinazolin-Systems und an den beiden Phenylresten durch die Art des Ausgangsmaterials bestimmt wird, das wiederum entweder im Handel erhältlich oder ohne große Mühe zu synthetisieren ist.

Eingegangen am 21. Januar 1965 [A 482]

[27] P. G. Stecher: The Merck Index. 7. Auflage, Merck, Rahway 1960.

[28] M. M. Jamison u. E. H. Turner, J. chem. Soc. (London) 1937,
1954.

[29] Die Bildung anderer substituierter Anthranilamide durch Chapman-Umlagerung der Imidoester (34) stieß auf Schwierigkeiten. In einigen Fällen erhielt man dabei auch die Verbindungen (35) und (36).

