

Tautomerie von Heterocyclen, I

Über die Tautomerie von „4-Chinazolylthioharnstoffen“ und verwandter VerbindungenWulf Merkel¹⁾ und Walter Ried*Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt am Main,
D-6000 Frankfurt/M., Robert-Mayer-Str. 7/9

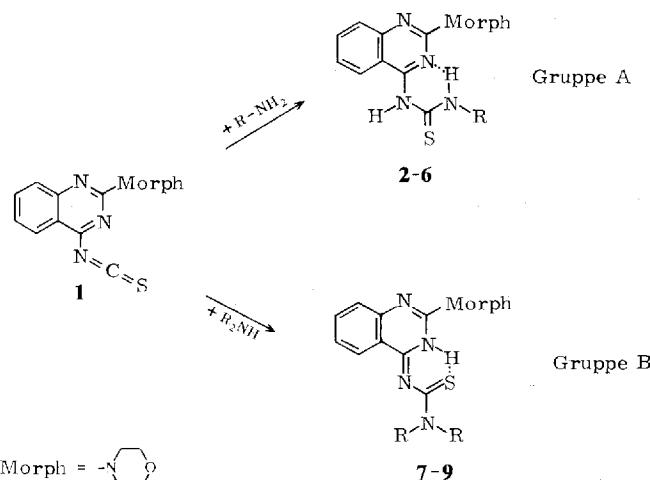
Eingegangen am 21. August 1972

Die Tautomerieerscheinungen und Wasserstoffbrückenbeziehungen bei 4-Chinazolylthioharnstoffen, -thioamiden und einem -thiourethan werden IR- und NMR-spektroskopisch untersucht. Im Falle des Thiourethans können beide Tautomeren (**10** und **11**) in Substanz isoliert werden.

Tautomerism of Heterocyclic Compounds, I**The Prototropic Tautomerism of „4-Quinazolylthioureas“ and Related Compounds**

The prototropic tautomerism and hydrogen-bonding interactions of 4-quinazolylthioureas, -thioamides and a thiocarbamic acid ester are studied by spectroscopic methods (i. r. and n. m. r.). In case of thiocarbamic acid ester both tautomeric forms (**10** and **11**) can be isolated as crystalline solids.

Die Umsetzung von 4-Isothiocyanato-2-morpholinochinazolin (**1**)²⁾ mit Aminen führt zu den entsprechenden Thioharnstoffen **2–6**. Diese zeigen in Abhängigkeit vom



R-Schlüssel s. Tab. 1

¹⁾ Teil der Dissertation W. Merkel, Univ. Frankfurt/Main 1972.²⁾ W. Ried und W. Merkel, Liebigs Ann. Chem., im Druck.

addierten Amin (primäres oder sekundäres) so auffällige spektroskopische Unterschiede (Tab. 1), daß die Addukte von **1** mit primären bzw. sekundären Aminen strukturell nicht in eine Analogiereihe gehören können.

Tab. 1. Vergleich charakteristischer IR- und NMR-Daten der 4-Chinazolylthioharnstoffe **2–9**

Verb.	Aminkomponente	IR (cm^{-1}) ^{a)} vN – H	IR (cm^{-1}) ^{a)} vN – D	NMR-Signale ^{b)} austauschbarer Protonen (δ)
2	NH ₃	3400, 3350 3080	—	7.30, 8.65, 10.70
3	C ₆ H ₅ – NH ₂	3360, 2950	2520, 2260	8.67, 13.34
4	CH ₂ – CHCH ₂ NH ₂	3340, 3100	—	—
5	CH ₃ – NH ₂	3370, 3120	—	8.75, 11.50
6	C ₆ H ₅ – CH ₂ NH ₂	3360, 3140	—	8.72, 11.60 (TMS i. St.)
7	Morpholin	Max. 2700	2100	15.83
8	(C ₂ H ₅) ₂ NH	Max. 2600	—	15.85
9	(CH ₃) ₂ NH	Max. 2600	—	15.70 breit

^{a)} KBr-Preßlinge.

^{b)} In CDCl₃, D₂O-Austausch, HMDSO als innerer Standard.

Ergebnisse und Diskussion

1. Gruppe A

Die 1:1-Addukte des Isothiocyanats **1** mit primären Aminen und auch im Prinzip mit Ammoniak bilden die Gruppe A. Die Strukturaufklärung und die Bestimmung der genauen Position beweglicher H-Atome und der damit verbundenen Wasserstoffbrückenbeziehungen wurde mit Hilfe der IR- und H-NMR-Spektren und durch Deuterierung bzw. S-Methylierung durchgeführt.

Das IR-Spektrum (KBr-Preßling) des Anilinderivats **3** z. B. zeigt die für einen unsymmetrisch disubstituierten Thioharnstoff charakteristischen Banden, die nach Jensen und Nielsen³⁾ als Thioamid-B-, -C- und -D-Banden bezeichnet werden.

Die B-Bande erscheint als Dublett bei 1530 und 1565 cm⁻¹. Deuterierung verschiebt ihre beiden Komponenten nur schwach nach 1550 und 1575 cm⁻¹. Bei S-Methylierung findet man nur noch eine starke Absorption bei 1570 cm⁻¹. Die C-Bande absorbiert bei 1380 cm⁻¹. Deuterierung (1395 cm⁻¹) und S-Methylierung (1410 cm⁻¹) zeigen nur eine geringe Veränderung. Die D-Bande(n) (Dublett bei 1155 und 1170 cm⁻¹), an denen hauptsächlich die N – H-Bindung beteiligt ist, verschwinden durch Deuterierung.

Die eine nicht chelatisierte N – H-Valenzschwingung erscheint im normalen Bereich bei 3360 cm⁻¹. Die außerdem auftretende zweite vN – H-Valenzbande bei etwa 2950 cm⁻¹ ist breit und liegt für einen Thioharnstoff relativ niedrig. In verdünnter Lösung (CCl₄) und unterschiedlichen Konzentrationen verschiebt sie sich kaum. Nach Deuterierung erscheint die entsprechende vN – D-Bande bei 2260 cm⁻¹. Das kleine vN – H/vN – D-Verhältnis von etwa 1.30 deutet nach Bellamy⁴⁾ schon auf eine Verlängerung der N – H- bzw. N – D-Bindung durch Assoziation hin.

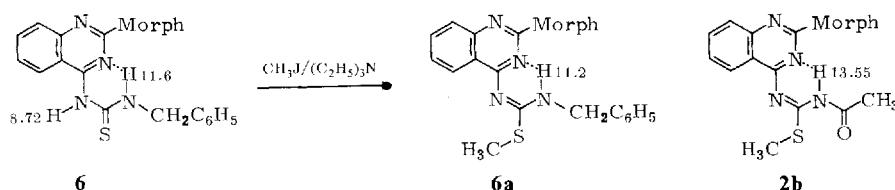
Dies weist auf eine starke intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung hin. Die NMR-Spektren stützen diese Deutung. Das Signal des N – H-Protons bei δ 13.34 ppm

³⁾ K. A. Jensen und P. H. Nielsen, Acta chem. scand. **20**, 597 (1966).

⁴⁾ L. J. Bellamy, A. R. Osborn und R. J. Pace, J. chem. Soc. [London] **1963**, 3749.

(CDCl₃) und seine geringe Lösungsmittelabhängigkeit (in DMSO bei 13.2 ppm) sind ebenfalls klare Hinweise auf eine starke intramolekulare Wasserstoffbrücke. Diese wird auch durch S-Methylierung nicht aufgehoben: Während das N—H-Signal bei 8.67 ppm verschwindet, wird das andere nur wenig nach höherem Feld (12.95 ppm) verschoben.

Die NMR-Spektren des Benzylaminaddukts **6** und seiner S-Methylverbindung **6a** ermöglichen schließlich eindeutig die Lokalisierung der bei S-Methylierung neugebildeten C=N-Bindung und die Position des die H-Brücke eingehenden Wasserstoffatoms.



Das bei tieferem Feld absorbierende N—H-Proton von **6** erscheint als relativ breites Signal bei 11.6 ppm. Durch S-Methylierung wird es nur geringfügig nach höherem Feld verschoben (11.2 ppm). Die Kopplung dieses Protons mit den benachbarten Protonen der CH₂-Gruppe (4.86 ppm, d, *J* = 4.5 Hz) beweist die Richtigkeit der bisherigen Zuordnungen. Durch S-Methylierung verschwindet das zweite N—H-Signal (8.72 ppm), das etwa an der gleichen Stelle absorbiert wie beim Anilinderivat **3** (8.67), während die Aufspaltung der CH₂-Gruppe (4.43 ppm, d, *J* = 5 Hz) bestehen bleibt. Nach D₂O-Austausch tritt die CH₂-Gruppe jeweils als Singulett auf.

Das Ammoniakderivat **2** ist insofern ein Sonderfall, weil es drei austauschbare H-Atome besitzt. Das NMR-Spektrum in CDCl₃ zeigt drei verschiedene N—H-Signale (Tab. 1). Die Nichtäquivalenz der Protonen der NH₂-Gruppe muß auf die Ausbildung der intramolekularen H-Brücke zurückgeführt werden.

In der S-Methylverbindung **2a** dagegen tritt keine H-Brücke auf. Die NH₂-Gruppe liefert ein breites Signal bei etwa 8.1 ppm. Sie ist relativ basisch und läßt sich leicht mit Acetylchlorid zu **2b** acylieren. Das acetylierte Produkt **2b** zeigt nun wieder eine sehr starke H-Brücke: Die noch verbleibende N—H-Gruppe absorbiert im IR- bei etwa 2900 cm⁻¹ und im NMR-Spektrum bei 13.55 ppm, ähnelt also in dieser Beziehung der Verbindung **3**.

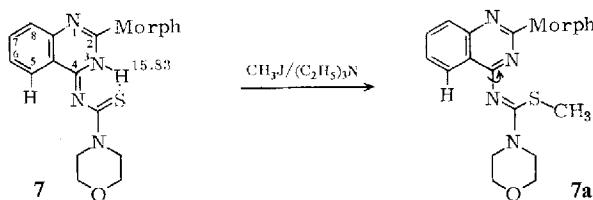
Bei den 1:1-Addukten der Gruppe A handelt es sich somit um „echte“ Thioharnstoffe, die eine starke intramolekulare N—H · · N = -Wasserstoffbrückenbindung ausbilden. Der „heteroaromatische“ Charakter des Chinazolinsystems bleibt hier voll erhalten.

2. Gruppe B

Als Beispiel für diese Gruppe, die durch Addition von sekundären Aminen an das Isothiocyanat **1** gebildet wird, soll das Morpholinderivat **7** näher diskutiert werden.

Im IR-Spektrum (KBr) findet man eine breite N—H-Absorption mit Maximum bei 2700 cm⁻¹. Dieses wird auch in Lösung (CCl₄) durch Verdünnung praktisch nicht beeinflußt. Nach Deuterierung erscheint die entsprechende N—D-Bande als ein überraschend scharfes

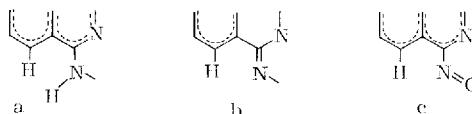
Signal mit breiter Basis ($\sim 200 \text{ cm}^{-1}$) bei 2100 cm^{-1} . Das $\nu \text{N-H}/\nu \text{N-D}$ -Verhältnis von 1.28 ist also noch kleiner als bei den Verbindungen der Gruppe A. Weiterhin ist auffällig, daß das Spektrum der N-D-Verbindung im Bereich von $1000 - 1600 \text{ cm}^{-1}$ nur unwesentlich von dem der N-H-Verbindung abweicht, während bei Verbindung 3 (Gruppe A) deutliche Unterschiede festzustellen sind. Die S-Methylierung zu 7a verändert den Charakter des Spektrums dagegen sehr viel stärker. Während das Dublett der Thioamid-B-Bande in Verbindung 3 durch S-Methylierung in einer bei etwas höheren Frequenzen liegenden Absorption vereinigt wird, ist hier eher das Gegenteil festzustellen. Der dicke Bandenblock im Bereich von $1550 - 1630 \text{ cm}^{-1}$ verlagert sich bei S-Methylierung nach $1520 - 1560 \text{ cm}^{-1}$. Außerdem taucht die für das Chinazolinsystem charakteristische C-N-Absorption bei 1610 cm^{-1} auf.



Diese Beobachtungen sprechen für eine tiefergreifende Veränderung des Bindungssystems beim Übergang von 7 nach 7a im Vergleich zu dem von 3 nach 3a. Im NMR-Spektrum (CDCl_3) erscheint die N-H-Absorption bei $\delta = 15.83 \text{ ppm}$, also nach extrem niedrigem Feld verschoben. Die spektroskopischen Befunde weisen auf eine besonders starke intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung hin. Um die Stärke dieser H-Brücke abzuschätzen, sei erwähnt, daß das enolische Proton von Acetylaceton bei etwa 16 ppm erscheint⁵⁾.

Bis vor wenigen Jahren nahm man noch an, daß Schwefel, sei es als Acceptor oder Donator, nur sehr schwache H-Brücken eingehen könnte. Diese Annahme wurde aber in neuerer Zeit in mehreren Fällen klar widerlegt^{6, 7, 8)}. Auch bei unserem Beispiel muß das Schwefelatom an der H-Brücke beteiligt sein. Um die bevorzugte Position des beweglichen H-Atoms festzulegen, müssen weitere spektroskopische Daten herangezogen werden.

Die Anisotropie einer Doppelbindung kann zusammen mit einem in geeigneter Position befindlichen unbeweglichen Detektorproton zur räumlichen Lagebestimmung von Doppelbindungen benutzt werden. Das aromatische H-Atom in 5-Stellung des Chinazolinsystems fungiert dabei als Detektor für eine Doppelbindung, die in zwei verschiedenen Lagen (b und c) einen dieses Proton beeinflussenden negativen Abschirmungsbereich⁹⁾ errichtet.



⁵⁾ G. Dudek, J. org. Chemistry **30**, 50 (1965).

⁶⁾ S. H. Marcus, W. F. Reynolds und S. I. Miller, J. org. Chemistry **31**, 1872 (1966).

⁷⁾ S. H. Marcus und S. I. Miller, J. Amer. chem. Soc. **88**, 3719 (1966).

⁸⁾ E. P. Dudek und G. Dudek, J. org. Chemistry **32**, 823 (1967).

⁹⁾ D. W. Mathieson, Nuclear Magnetic Resonance For Organic Chemists, Chapter I by N. Sheppard, Academic Press, Inc., New York 1967.

Der Fall a ist bei den Verbindungen der Gruppe A verwirklicht. Das C-5-Proton absorbiert zusammen mit den anderen aromatischen Protonen zwischen 7.0 und 7.8 ppm. Die entsprechenden S-Methylverbindungen aber realisieren den Fall c. Das C-5-Proton ist um durchschnittlich 0.70–0.75 ppm gegen die restlichen aromatischen Protonen nach niedrigerem Feld verschoben und erscheint in erster Näherung als Dublett. Dabei ist die Fixierung der Doppelbindung in einer Ebene mit dem Chinazolinsystem durch eine H-Brücke wichtig, da nur dann eine räumlich optimale Lage für den Einfluß auf das C-5-Proton besteht. Tab. 2 soll dies verdeutlichen.

Tab. 2. Chemische Verschiebungen der S-Methylverbindungen bzw. Abkömmlinge (100 MHz, CDCl_3 , HMDSO als innerer Standard)

Fixierung der C=N-Gruppe durch eine Wasserstoffbrücke				Räumliche Position nicht festgelegt		
R ¹	R ²	$\Delta\nu[5\text{-H} - (6,7,8)\text{-H}]$	$\Delta\nu[5\text{-H} - (6,7,8)\text{-H}]$	R ¹	R ²	
6a	SCH_3	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	0.75 ppm	0.25 ppm	SCH_3	Morpholino 7a
3a	SCH_3	C_6H_5	0.75 ppm	0.28 ppm	Morpholino	Morpholino 7b
	OCH_3	C_6H_5	0.70 ppm	0.30 ppm	SCH_3	OCH_3 10a
2b	SCH_3	COCH_3	0.70 ppm	0.29 ppm	OCH_3	Morpholino 10b

Der Fall b, der z. B. bei entsprechenden Chinazolonen und Chinazolinthionen¹⁰⁾ zu beobachten ist, scheint bei der Gruppe B vorzuliegen. Das C-5-Proton ist um 0.4 bis 0.5 ppm nach tieferem Feld verschoben. Hier kann also nicht die Thiolform vorliegen, da dann eine Verschiebung um mindestens 0.7 ppm zu erwarten wäre. Außerdem zeigt das IR-Spektrum keine νS–H-Schwingung an, die bei Vorliegen einer starken H-Brücke um 2500 cm^{-1} bzw. bei noch niedrigeren Wellenzahlen erscheinen sollte¹¹⁾; auch der Vergleich mit dem IR-Spektrum der S-Methylverbindung **7a** spricht hier gegen die Thiolform.

Alle spektroskopischen Daten weisen darauf hin, daß das bewegliche H-Atom vorwiegend an das Stickstoffatom (N-3) des Chinazolinrings gebunden ist und eine Wasserstoffbrücke mit dem Schwefelatom als Acceptor bildet.

Es ist nun noch zu prüfen, ob nicht ein Betain^{12, 13, 14)} (siehe Grenzstruktur II auf S. 479) vorliegt, denn die Lage der N–H-Absorption im IR- und im NMR-Spektrum ließe sich vielleicht dadurch erklären. Die erhebliche Veränderung des IR-Spektrums bei S-Methylierung, besonders die langwellige Verschiebung der starken Bande

¹⁰⁾ H. M. Blatter und H. Lukaszewski, Tetrahedron Letters [London] **15**, 855 (1964).

¹¹⁾ L. J. Bellamy, The Infra-Red Spectra of Complex Molecules, 2nd. Ed., Methuen and Co., London 1958; L. J. Bellamy, Advances in Infrared Group Frequencies, Methuen and Co., London 1968.

¹²⁾ U. Anthoni, P. Jakobsen, Ch. Larsen und P. H. Nielsen, Acta chem. scand. **23**, 1820 (1969).

¹³⁾ W. Walter und K. J. Reubke, Chem. Ber. **102**, 2117 (1969).

¹⁴⁾ U. Anthoni, Ch. Larsen und P. H. Nielsen, Acta chem. scand. **23**, 1231 (1969).

im CN-Doppelbindungsbereich sprechen aber dagegen. Ein weiteres Gegenargument wird noch bei Verbindung **10** und **11** diskutiert.

3. Substituentenabhängigkeit

Die bisherigen Ergebnisse haben gezeigt, daß die Thioharnstoffe der Gruppe A ausschließlich (bezogen auf das Chinazolinsystem) in der „Aminoform“, die Verbindungen der Gruppe B aber ausschließlich in der „Iminoform“ vorliegen. Von einem tautomeren Gleichgewicht in Lösung ist nichts zu bemerken. Es lag daher nahe, die Struktur so zu verändern, daß auch die andere Form im tautomeren Gleichgewicht beobachtet werden kann. Dazu wurden das entsprechende Thiourethan **10** (bzw. **11**) und zwei Thioamide (**12** und **13**) dargestellt.

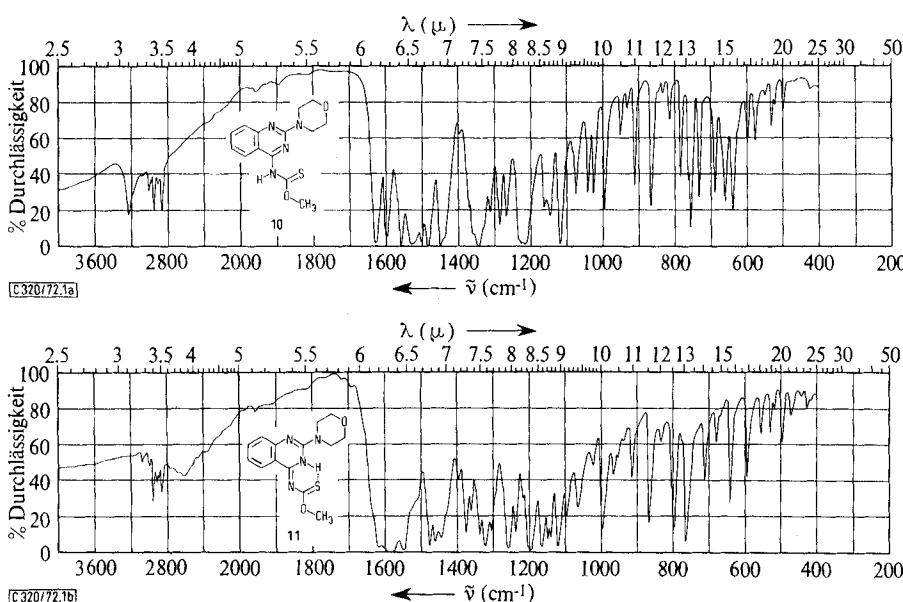
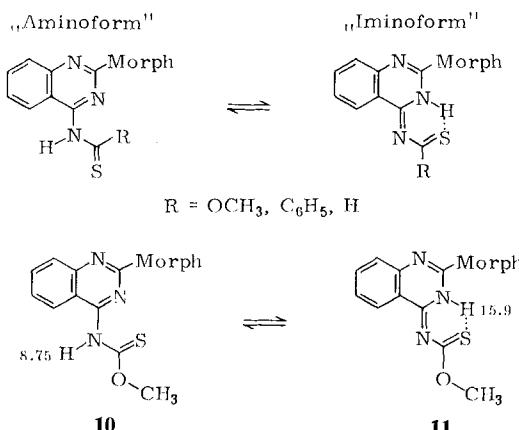


Abbildung. 1. IR-Spektrum (fest, in KBr) a) des Thiourethans **10**, b) von **11**

Kristallisiert man das durch Reaktion von **1** mit Methanol/HCl-Gas und nachfolgende Behandlung mit Triäthylamin erhaltene Rohprodukt aus Äthanol um, so fällt das Thiourethan **10** an. Das IR-Spektrum des kristallisierten Produkts (Abbild. 1a) steht völlig mit dieser Struktur in Einklang (3230 cm^{-1} nicht chelatisierte NH-Bande, 1530 cm^{-1} „Thioamid B-Bande“).

Im NMR-Spektrum (CDCl_3) erscheinen aber zwei austauschbare N—H-Signale bei $\delta = 8.75$ und 15.9 ppm, die zusammen einem „Protonenäquivalent“ entsprechen und etwa im Integrationsverhältnis 1:1 stehen.

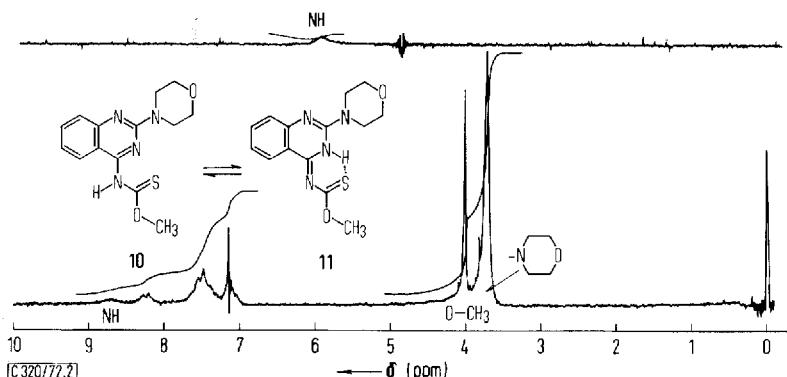


Abbildung. 2. NMR-Spektrum von **10** bzw. **11**

Während die N—H-Absorption bei 8.75 ppm dem normalen Thiourethan **10** zugeordnet werden muß (also der Aminochinazolinform), deutet das Signal bei 15.9 ppm auf die gleichzeitige Anwesenheit der „Iminoform“ **11** hin. Dafür spricht auch das recht verwaschene „quasi-Dublett“ des C-5-Protons bei 8.25 ppm und die nur wenig aufgelöste Absorption der restlichen aromatischen Protonen. In Lösung wandelt sich also die Verbindung **10** teilweise in das Tautomere **11** um. Die Umwandlung erfolgt aber bezüglich der NMR-Zeitskala langsam genug, um beide Tautomeren im Spektrum zu erfassen. Es wurde deshalb auch versucht, das Tautomere **11** in Substanz zu isolieren. Die Beobachtung einer Farbvertiefung (von hellgelb nach gelb) beim Übergang von polaren zu unpolaren Lösungsmitteln deutete eine Verschiebung des Gleichgewichts $\mathbf{10} \rightleftharpoons \mathbf{11}$ nach rechts an. So gelang es schließlich, durch Überschichten einer konzentrierten Lösung von **10** in Chloroform mit der fünfzehnfachen Menge n-Hexan, das zweite Tautomere **11** zu isolieren. Nach mehrtagigem Stehenlassen des Zweiphasensystems und völliger Vermischung durch Diffusion kristallisiert **11** in Form von tiefgelben Nadeln langsam aus.

Das IR-Spektrum des kristallisierten **11** (Abbild. 1b) zeigt große Ähnlichkeit mit dem von **7**, so daß auch **11** der Gruppe B zugeordnet werden muß.

Die N—H-Absorption bei 2600 cm^{-1} (Maximum) und der dicke Bandenblock im CN-Doppelbindungsbereich ($1540\text{--}1620\text{ cm}^{-1}$) kennzeichnen die „Iminoform“. **10** und **11** ergeben das gleiche Lösungs-IR-Spektrum in CCl_4 . Die Bande bei 3400 cm^{-1} wird der freien N—H-Valenzschwingung von **10**, und die breite Absorption zwischen

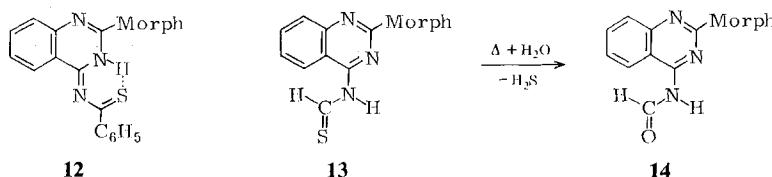
2500 und 2800 cm⁻¹ der chelatisierten N—H-Gruppe von **11** zugeordnet. Die beiden Tautomeren sind durch Umkristallisation aus den entsprechenden Lösungsmitteln wechselseitig ineinander umwandelbar. Die Massenspektren und die NMR-Spektren von **10** und **11** sind identisch, die Schmelzpunkte jedoch verschieden (**10**: 124°, **11**: 116°). Die Tatsache, daß **11** nur aus dem unpolaren n-Hexan zu isolieren ist, spricht auch gegen das Vorliegen einer polaren Betainstruktur in **11** oder den Verbindungen der Gruppe B.

Der Ersatz des sekundären Aminrests durch den schwächeren Elektronendonator —O—CH₃ hat zur Bildung des Tautomerengleichgewichts in Lösung geführt. Bei Ersatz durch noch schwächere Donatorgruppen wie z. B. Phenyl oder H sollte sich das Gleichgewicht weiter zur „Aminoform“ hin verschieben.

Das Thiobenzamid **12** (R = C₆H₅) liegt in Lösung weitgehend in der „Aminoform“ vor. In Chloroform- oder CCl₄-Lösung findet man die N—H-Absorption als breite intensive Bande bei etwa 3340 cm⁻¹ (NMR bei etwa 8.0 ppm). Als Festsubstanz zu isolieren ist aber nur die „Iminoform“ (IR: N—H-Maximum bei 2600 cm⁻¹), die aus n-Hexan in roten Drusen kristallisiert. Beim Eindampfen anderer Lösungen erhält man ein rotgelbes Öl, das nicht erstarrt.

Das Thioformamid **13** (R = H) schließlich liegt sowohl in Lösung als auch als Festsubstanz nur in der normalen Thioamidstruktur („Aminoform“) vor. Sowohl die Lage der N—H-Bande im IR-Spektrum bei 3270 cm⁻¹ als auch die recht große Ähnlichkeit mit dem IR-Spektrum des entsprechenden Formamids **14** unterstützen diese Zuordnung.

Das Formamid **14** entsteht durch Thermolyse des Thioformamids **13**. Durch Abspaltung von H₂S bildet sich möglicherweise intermediär das Isonitril, welches dann sehr schnell mit dem Wasserdampf der Luft zum Formamid reagiert.



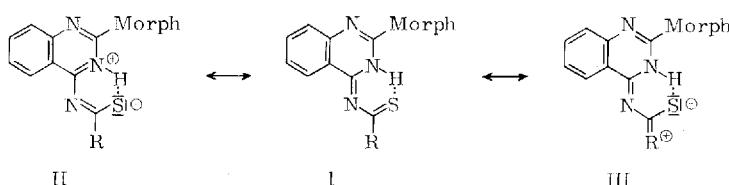
Das NMR-Spektrum von **13** (CDCl₃/DMSO) zeigt eine Kopplung zwischen dem N—H-Proton (12.65 ppm, d) und dem Thioformylproton (10.73 ppm, d) und beweist somit deren vicinale Stellung. Aus der Kopplungskonstante (J = 12 Hz) kann ferner geschlossen werden, daß das Thioformamid hauptsächlich in der *E*-Konfiguration (*trans*-Stellung der H-Atome) vorliegt¹⁵⁾. Die deutliche Bevorzugung der *E*-Konfiguration spricht für einen relativ starken Doppelbindungscharakter der C—N-Bindung¹⁶⁾.

Die vorliegenden Ergebnisse führen zu dem Schluß, daß die Stabilität der „Iminoform“ bei den Verbindungen der Gruppe B direkt von der Elektronendonatoreigenschaft des Rests R abhängt. Wie kann man diesen Einfluß erklären?

¹⁵⁾ U. Anthoni, Ch. Larsen und P. H. Nielsen, Acta chem. scand. **23**, 3513 (1969).

¹⁶⁾ W. Walter und H. Weiss, Angew. Chem. **81**, 1050 (1969); Angew. Chem. internat. Edit. **8**, 989 (1969).

Er lässt sich durch eine einfache qualitative Valence-bond-Betrachtung verständlich machen: Die tautomeren Individuen sind mesomere Systeme, die durch Beitrag von polaren Grenzstrukturen zum Grundzustand stabilisiert sind¹⁷⁾.



Die Verbindungen der Gruppe B müssen nach den spektroskopischen Daten vernünftigerweise durch die Grenzstruktur I beschrieben werden, weil diese am Grundzustand mit dem größten Gewicht beteiligt ist. Bei einer Energiebetrachtung müssen aber auch die Betainform II, bei der der „aromatische Charakter“ des Chinazolin-systems erhalten bleibt, und die Grenzstruktur III, die den Substituenteneffekt verdeutlicht, berücksichtigt werden.

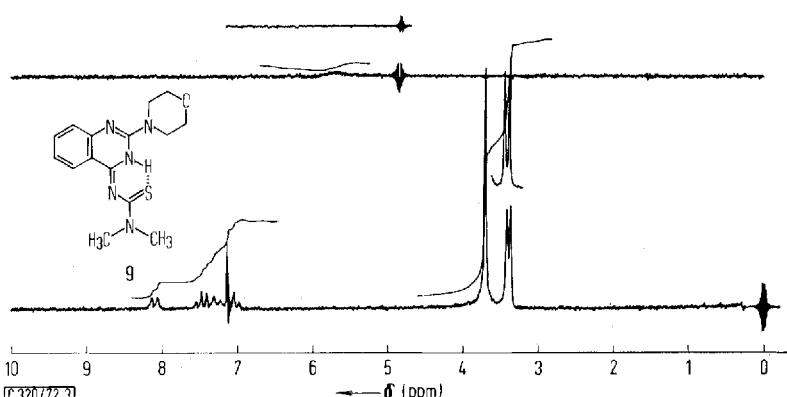


Abbildung 3. NMR-Spektrum von 9. Die Protonen des Morphinol rings absorbieren als Singulett bei 3.68 ppm, die der Methylgruppen bei 3.35 und 3.40 ppm

Wie das NMR-Spektrum der Verbindung 9 ($R = N(CH_3)_2$) (Abbildung 3) eindeutig beweist, ist die freie Drehbarkeit um die C—N-Bindung zwischen der C=S- und der Dimethylaminogruppe eingeschränkt. Die Nichtäquivalenz der beiden Methylgruppen ist auf den partiellen Doppelbindungscharakter der betrachteten C—N-Bindung, der durch die Grenzstruktur III wiedergegeben wird, zurückzuführen.

III kommt also bei der Stabilisierung der „Iminoform“ neben der unbedingt notwendigen intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung eine wichtige Rolle zu. Ihr Beitrag ist für $R = \text{sek. Amin}$ am größten (ausschließlich „Iminoform“) und für $R = \text{H}$ am kleinsten (ausschließlich „Aminoform“). Sofern sich aber, wie bei den Thioharnstoffen der Gruppe A, eine $=\text{N}\cdots\text{H}=\text{N}$ -Brücke bilden kann, begünstigt die Energiebilanz doch wieder die „Aminoform“.

¹⁷⁾ A. R. Katritzky, Chimia [Aarau] **24**, 134 (1970).

Wir danken dem *Fonds der Chemischen Industrie* und den *Farbwerken Hoechst AG* für die Förderung dieser Arbeit und der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für die Bereitstellung eines IR-Gitterspektrographen.

W. Merkel dankt Fräulein U. Seifert für die Herstellung einiger Ausgangsstoffe.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden im Kupferblock bestimmt und sind nicht korrigiert. Die IR-Spektren wurden, wenn nicht anders angegeben, in KBr mit dem Perkin-Elmer-Gerät, Modell 337, aufgenommen. Die NMR-Spektren (in CDCl_3 , mit Hexamethyldisiloxan (HMDSO) als innerem Standard) wurden mit den Geräten Varian HA 100 bzw. A 60 und die Massenspektren mit dem Varian-MAT SM 1 B gemessen.

Allgemeine Darstellungsmethode von 2-Morpholino-4-chinazolylthioharnstoffen bzw. 4-(Dialkylaminothiocarbonylimino)-2-morpholino-3,4-dihydrochinazolinen 2–9: In die äther. Lösung des 4-Isothiocyanato-2-morpholinochinazolins 1 wird eine äquivalente Menge des primären bzw. sekundären Amins gegeben und die Mischung kurz durchgeführt (gasförmige Amine werden direkt in die Lösung eingeleitet). Nach einigen min kristallisiert die gewünschte Substanz fast quantitativ aus. Nur beim Diäthylaminlderivat muß die Lösung eingedampft werden.

Die Eigenschaften und Analysen der Produkte sind in Tab. 3 wiedergegeben.

Tab. 3. Eigenschaften und Analysen der Verbindungen 2–9

Verb.	Name	Eigenschaften (umkrist. aus)	Summenformel (Mol.-Masse)	Analyse			
				C	H	N	S
2	Thiokohlsäure-amid-(2-morpholino-4-chinazolylamid)	hellgelbe Nadeln Schmp. 195–196° (Butanol/Methanol 2:1)	$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{OS}$ (289.4)	Ber. 53.96 Gef. 53.91	5.22 5.17	24.20 24.07	11.08 11.47
3	Thiokohlsäure-anilid-(2-morpholino-4-chinazolylamid)	weißgelbe Nadeln Schmp. 181° (Äthanol)	$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{OS}$ (365.5)	Ber. 62.45 Gef. 62.53	5.24 5.41	19.16 19.24	8.77 8.68
4	Thiokohlsäure-(allylamid)-(2-morpholino-4-chinazolylamid)	elfenbeinfarbige verfilzte Nadeln Schmp. 176–177° (Butanol/Äthanol 2:1)	$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{OS}$ (329.4)	Ber. 58.34 Gef. 58.41	5.81 5.85	21.26 21.35	9.73 9.90
5	Thiokohlsäure-(methylamid)-(2-morpholino-4-chinazolylamid)	weißgelbe Kristalle Schmp. 208–209° (Butanol/Methanol 1:1)	$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{OS}$ (303.4)	Ber. 55.43 Gef. 55.45	5.64 5.63	23.08 22.90	10.57 10.45
6	Thiokohlsäure-(benzylamid)-(2-morpholino-4-chinazolylamid)	weißgelbe Nadeln Schmp. 206° (Butanol/Äthanol 1:1)	$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{OS}$ (379.5)	Ber. 63.30 Gef. 63.31	5.57 5.61	18.46 18.55	8.45 8.66
7	2-Morpholino-4-(morpholino-thiocarbonylimino)-3,4-dihydro-chinazolin	hellgelbe Flocken Schmp. 194° (Äthanol)	$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{OS}_2$ (359.5)	Ber. 56.81 Gef. 57.1	5.89 6.0	19.48 19.8	8.92 9.2
8	4-(Diäthylamino-thiocarbonylimino)-2-morpholino-3,4-dihydro-chinazolin	hellgelbe Nadeln Schmp. 100° (Methanol)	$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{OS}$ (345.5)	Ber. 59.11 Gef. 59.26	6.70 6.22	20.27 20.17	9.28 9.63
9	4-(Dimethylamino-thiocarbonylimino)-2-morpholino-3,4-dihydro-chinazolin	hellgelbe Nadeln Schmp. 165° (Äthanol)	$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{OS}$ (317.4)	Ber. 56.76 Gef. 56.70	6.03 6.03	22.06 21.97	10.10 9.95

Die Verbindungen 2–6 zeigen in Lösung eine hellblaue Fluoreszenz.

Am Beispiel des Benzylaminderivats **6** wurden das Absorptions- und Emissionsmaximum im längerwelligen Bereich (Lösungsmittel DMF) gemessen:

Absorption	Emission
λ_{\max} 371 nm	λ_{\max} 454 nm
$\epsilon_{\max} 0.71 \cdot 10^4$	rel. Intensität 8

*Allgemeine Darstellungsmethode der S-Methylverbindungen **2a**, **3a**, **6a** und **7a**:* Zu einer Lösung oder Suspension der entsprechenden Thiocarbonylverbindung in Aceton (1/1000 mol auf 25 ml Aceton) wird der 2–3fache Überschuß von Methyljodid gegeben und etwa 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach einiger Zeit fällt das Methojodid praktisch analysenrein aus (bei **2** und **7**).

Methojodid von **2**: Hellgelbe Kristalle vom Schmp. 210°.

Methojodid von **7**: Weiße glänzende Flitter vom Schmp. 232°.

Das isolierte Salz bzw. die nach dem Abdampfen zurückbleibende klebrige Masse (bei **3** und **6**) wird in 5–10 ml Acetonitril gelöst bzw. suspendiert und wenige Tropfen Triäthylamin dazugegeben. Die *S*-Methylverbindung kristallisiert kurz darauf aus. Die Methylierung verläuft quantitativ.

Die Eigenschaften und Analysen sind in Tab. 4 zusammengestellt.

Tab. 4. Eigenschaften und Analysen der *S*-Methylverbindungen **2a**, **3a**, **6a** und **7a**

Verb.	Name	Eigenschaften (umkrist. aus)	Summenformel (Mol.-Masse)	Analyse			
				C	H	N	S
2a	Thiokohlensäure- <i>S</i> -methylester-amid-(2-morpholino-4-chinazolylimid)	hellgelbe Nadeln Schmp. 180° (Methanol)	$C_{14}H_{17}N_5OS$ (303.4)	Ber. 55.43	5.64	23.08	10.57
				Gef. 55.23	5.49	23.32	10.41
3a	4-(2-Methyl-1-phenyl-3-isothioureido)-2-morpholinochinazolin	gelbe Nadeln Schmp. 157–159° (Acetonitril)	$C_{20}H_{21}N_5OS$ (379.5)	Ber. 63.30	5.58	18.72	8.71
				Gef. 63.11	5.52	18.46	8.55
6a	4-(1-Benzyl-2-methyl-3-isothioureido)-2-morpholinochinazolin	lange hellgelbe Nadeln Schmp. 190–191° (Methanol)	$C_{21}H_{23}N_5OS$ (393.5)	Ber. 64.09	5.89	17.79	8.15
				Gef. 63.97	5.78	17.67	8.10
7a	Thiokohlensäure- <i>S</i> -methyl-ester-morpholid-(2-morpholino-4-chinazolylimid)	lange hellgelbe Nadeln Schmp. 108° (Benzol/n-Hexan)	$C_{18}H_{21}N_5OS$ (373.5)	Ber. 57.89	6.21	18.75	8.59
				Gef. 57.89	5.99	17.75	8.88

*Thiokohlensäure-*S*-methylester-acetyl amid-(2-morpholino-4-chinazolylimid) (**2b**)* (s. Tab. 2): Die *S*-Methylverbindung **2a** wird zusammen mit einem Überschuß von Acetylchlorid in absolv. THF gelöst und einige Zeit unter Rückfluß erhitzt. Es fällt eine farblose Substanz aus. Nun gibt man eine dem Acetylchlorid äquivalente Menge Triäthylamin hinzu und kocht noch etwa 1/2 h. Die Lösung wird eingedampft, mit Wasser digeriert, dekantiert und der gelbe Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 220°, tiefgelbe Nadeln. Ausb. 70%.

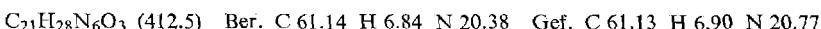


Ber. C 55.63 H 5.54 N 20.27 S 9.28

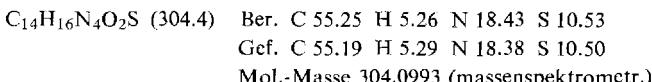
Gef. C 55.68 H 5.54 N 20.24 S 8.99

*Morpholin-4-carbonsäure-morpholid-(2-morpholino-4-chinazolyl-imid) (**7b**)* (s. Tab. 2): 10 mmol **7a** und 50 mmol Morphin werden in THF etwa 1 h unter Rückfluß erhitzt. Die Lö-

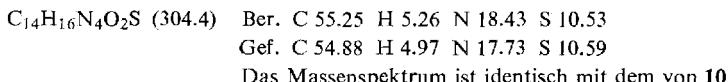
sung wird dann eingeengt und mit n-Hexan versetzt. Ein weißes stark fluoreszierendes Produkt fällt aus. Umkristallisation aus Aceton, Schmp. 213°, Ausb. 80–90%.



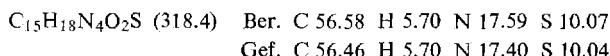
N-(2-Morpholino-4-chinazolyl)thiocarbamidsäure-O-methylester (10): Zu einer Lösung von 10 mmol des Isothiocyanats **1** in 50 ml absol. Äther werden 10 ml Methanol gegeben und danach trockenes HCl-Gas eingeleitet. Nach kurzer Zeit fällt ein gelber kristalliner Niederschlag aus. Dieser wird abgenutscht, in wenig Äthanol suspendiert und unter Rühren mit einigen Tropfen Triäthylamin versetzt. Das Salz geht vollständig in Lösung, und kurz darauf kristallisiert **10** in hellgelben Nadeln aus. Aus Äthanol Schmp. 124°, Ausb. 85%.



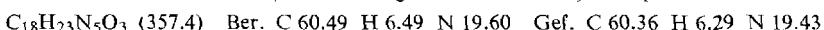
4-(Methoxythiocarbonylimino)-2-morpholino-3,4-dihydrochinazolin (11): Löst man **10** in wenig Chloroform und überschichtet diese Lösung mit der 5–10fachen Menge n-Hexan, so kristallisiert nach mehrtagigem Stehenlassen und völliger Vermischung des Zweiphasensystems **11** in gelben Nadeln aus. Schmp. 116°.



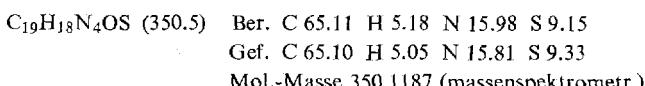
Thiokohlensäure-O,S-dimethylester-(2-morpholino-4-chinazolylimid) (10a) (s. Tab. 2): Zu einer Lösung von **10** in Aceton wird die 2–3fache Menge Methyljodid gegeben und etwa 1/2 h unter Rückfluß erhitzt. Es fällt eine gelbe fluoreszierende Substanz aus. Sie kann aus Methanol umkristallisiert werden: gelbe Nadeln vom Schmp. 195–205° (Zers.). Dieses Salz wird in Benzol suspendiert und einige Tropfen Triäthylamin hinzugegeben. Es fällt Triäthylammoniumjodid aus. Die gelbe Lösung wird eingedampft und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert: lange gelbe Nadeln vom Schmp. 120°, Ausb. 90%.



Kohlensäure-O-methylester-morpholid-(2-morpholino-4-chinazolylimid) (10b) (s. Tab. 2): Das Hydrochlorid von **10** wird in Morpholin gelöst und 1/2 h bei 40° erwärmt. Die Lösung wird danach i. Vak. eingedampft. Neben 4-Amino-2-morpholinochinazolin entsteht **10b** mit 40–50% Ausb. Die Produkte können am besten säulenchromatographisch getrennt werden. Umkristallisation aus Methanol/Wasser: lange farblose Nadeln, Schmp. 155–156°.



2-Morpholino-4-(thiobenzoylimino)-3,4-dihydrochinazolin (12): In die noch warme Lösung von Phenylmagnesiumbromid in THF/1,2-Dimethoxyäthan (2 : 1) (etwa 2M) wird eine Lösung des Isothiocyanats **1** in 1,2-Dimethoxyäthan (etwa 1M) getropft. Die Lösung wird rot-gelb. Man röhrt den Ansatz noch etwa 1.5 h und hydrolysiert mit wenig Eis. Es wird filtriert, eingedampft und der ölige Rückstand mit CHCl_3 aufgenommen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration und Abdampfen des Chloroforms bleibt ein rotgelbes Öl übrig, das nicht kristallisiert. Nimmt man das ölige Produkt in siedendem n-Hexan auf, filtriert heiß und lässt langsam abkühlen, so kristallisiert **12** nach längerem Stehenlassen in roten Drusen aus. Schmp. 116–117°, Ausb. 30–40%.



2-Morpholino-4-(thioformylamino)chinazolin (13): Zu einer Lösung des Isothiocyanats **1** in Äther wird eine äquivalente Menge NaAlH₂(OCH₂—CH₂—OCH₃)₂ in Benzol zugetropft. Es fällt eine flockige Masse aus. Man röhrt noch etwa 10 min und hydrolysiert durch Zugabe von Eis. Die organische Phase wird von der wäßrigen Phase abgetrennt und mit Natriumsulfat getrocknet. Die Lösung wird dann etwas eingeengt und mit Methanol versetzt. Es kristallisiert eine tiefgelbe Substanz aus. Aus n-Butanol Schmp. 223°, Ausb. 50—60%.

C₁₃H₁₄N₄OS (274.4) Ber. C 56.91 H 5.15 N 20.42 S 11.70

Gef. C 57.11 H 4.99 N 20.36 S 12.43

4-(Formylamino)-2-morpholinochinazolin (14): Erhitzt man das Thioformamid **13** über seinen Schmelzpunkt, so wird es kurz darauf wieder fest. Es wird H₂S abgespalten und möglicherweise über das entsprechende Isonitril durch Addition von H₂O aus der Luft das Formamid **14** gebildet. Aus Benzol zitronengelbe Nadeln vom Schmp. 238—239°. Ausb. etwa 60% bei Einsatz von 100 mg **13**.

C₁₃H₁₄N₄O₂ (258.3) Ber. C 60.45 H 5.46 N 21.70 Gef. C 60.69 H 5.47 N 21.69

[320/72]