

Neue Cyclisierungsprodukte aus *N,N'*-diarylsubstituierten Propiolamidinen

Walter Ried* und Reinhard Schweitzer¹⁾

Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt a. M., Laboratorium Niederrad,
D-6000 Frankfurt a. M., Theodor-Stern-Kai 7

Eingegangen am 19. September 1975

Die Chlorformamidine **1a–f** reagieren mit Lithium-phenylacetylid zu den Propiolamidinen **2a–f**. In Polyphosphorsäure cyclisieren **2a–d** zu den 2-Aminochinolinen **3a–d** und 1-Methyl-2-phenylimino-1,2-dihydrochinolinen **4a–d**. Aus **2b** und **c** entsteht als drittes Produkt 2-(*N*-Methylanilino)-4-phenyl-1-azaspiro[4,5]deca-1,3,6,9-tetraen-8-one (**5**).

New Cyclic Substances on the Basis of *N,N'*-Diaryl-substituted Propiolamidines

The chloroformamidines **1a–f** react with lithium phenylacetylide to form the propiolamidines **2a–f**. Upon treatment with polyphosphoric acid **2a–d** cyclize to give the 2-aminoquinolines **3a–d** and the 1-methyl-2-phenylimino-1,2-dihydroquinolines **4a–d**. In the case of **2b** and **c**, 2-(*N*-methylanilino)-4-phenyl-1-azaspiro[4,5]deca-1,3,6,9-tetraen-8-one (**5**) is formed as third product.

Propiolamidine mit *N,N*-dialkylierten Aminresten wurden zuerst von *Ried* und *Weidemann*²⁾ aus den entsprechenden Chlorformamidinen und Äthinyl-Grignard-Verbindungen dargestellt und in Polyphosphorsäure zu 2-Aminochinolinen cyclisiert. Wie wir nun zeigen können, führt die Reaktion der weniger basischen und außer **1a**³⁾ noch nicht beschriebenen *N*-Methyl-*N,N'*-diphenylchlorformamidine **1a–f** mit Lithiumphenylacetylid⁴⁾ unter Abspaltung von Lithiumchlorid in guten Ausbeuten zu den Propiolamidinen **2a–f**. Die Substanz **2a'** wurde nach dem oben zitierten Verfahren²⁾ mit Äthinylmagnesiumbromid in nur 27 proz. Ausbeute erhalten.

Die Propiolamidine **2a–d** lassen sich thermisch, unter der katalytischen Wirkung von Polyphosphorsäure (PPS), in zwei cyclische Isomere überführen. Neben den erwarteten 2-Amino-chinolinen **3a–d**, die sich durch ihre blaue Fluoreszenz im UV-Licht zu erkennen geben, treten jeweils, mit nur geringem Unterschied im *R_f*-Wert, die intensiv gelben Substanzen **4a–d** auf. Aus dem Cyclisierungsansatz der Propiolamidine **2b,c** haben wir als drittes Produkt die neue Spiroverbindung **5** isoliert.

2e mit einer *o*-Methoxy-Gruppe konnte in PPS nicht zu analogen Verbindungen der aufgefundenen Strukturen cyclisiert werden. Schon bei Raumtemperatur färbte sich die Mischung rasch unter Selbsterwärmung zu einer violetten bis schwarzen, undefi-

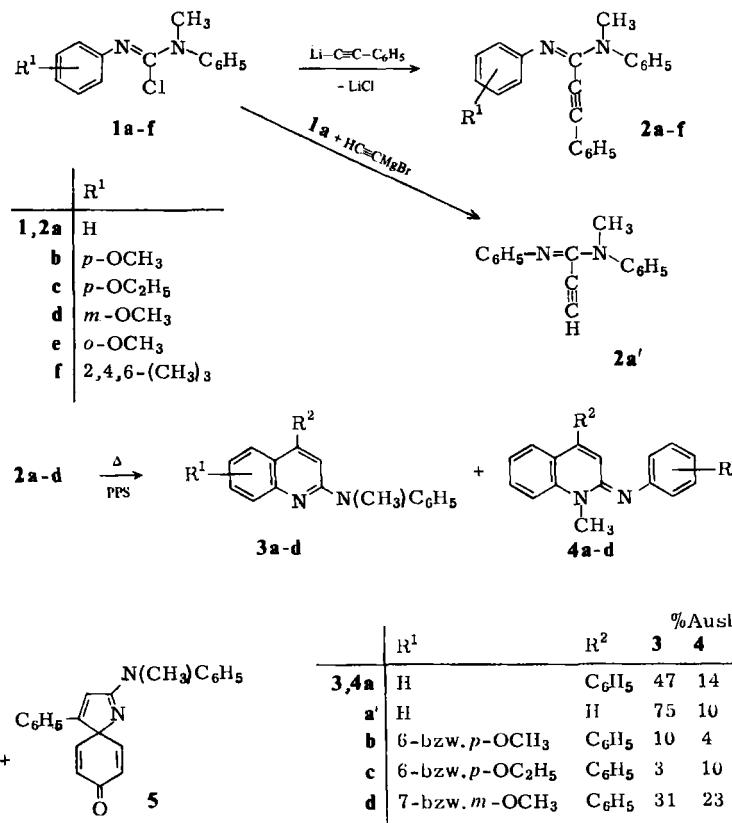
¹⁾ R. Schweitzer, Teil der geplanten Dissertation, Univ. Frankfurt a. M. 1976.

²⁾ W. Ried und P. Weidemann, Chem. Ber. **104**, 3329 (1971).

³⁾ R. Appel, K. Warming und K. D. Ziehn, Chem. Ber. **107**, 698 (1974).

⁴⁾ H. H. Schlubach und K. Repenning, Liebigs Ann. Chem. **614**, 37 (1958).

nierbaren Masse. Auch die erhoffte Cyclisierung von **2f** zu **4f** verlief negativ. Trotz verschiedener Reaktionsbedingungen konnte jeweils nur eine uneinheitliche Substanz in minimalen Ausbeuten erhalten werden, deren massenspektroskopische Untersuchung auf eine Adduktbildung zwischen Edukt und Säure schließen lässt.



Die Struktur der Isomeren **3a-d** und **4a-d** wurde anhand ihrer IR-, NMR- und Massenspektren gesichert. **4a'** ist schon bekannt⁵⁾.

Im IR-Spektrum erscheinen die $\text{C}=\text{N}$ -Valenzschwingungsbanden der 2-Aminochinoline **3** in dem für konjugiert-cyclische Systeme erwarteten Bereich⁶⁾ zwischen 1590 und 1615 cm^{-1} . Dagegen zeigen die Chinoline vom Typ **4** eine starke Absorptionsbande bei 1630 cm^{-1} , die, in Übereinstimmung mit den bei ähnlichen cyclischen Amidinen gefundenen Werten⁷⁾, der semicyclischen $\text{C}=\text{N}$ -Gruppe zugeordnet werden muß.

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum tritt jeweils charakteristisch das diamagnetisch verschobene Resonanzsignal von 3-H auf. Im Fall **3a'** und **4a'** erscheint es als Dublett ($J = 9.5\text{ Hz}$) eines AB-Systems entsprechend bei $\delta = 6.7$ bzw. 6.5 ppm .

⁵⁾ H. Bredereck und K. Bredereck, Chem. Ber. **94**, 2282 (1961).

⁶⁾ L. J. Bellamy in Ultrarot-Spektrum und chem. Konstitution, S. 210, Steinkopff Verlag, Darmstadt, 1966.

⁷⁾ H. Ahlbrecht und C. Vonderheid, Chem. Ber. **108**, 2300 (1975).

Die Cyclisierung von **2d** zum 2-Aminochinolin kann theoretisch zu zwei Konstitutionsisomeren führen. Das Aufspaltungsbild der aromatischen Protonen im NMR-Spektrum lässt jedoch den Teil eines nicht von den übrigen Phenylprotonen überlagerten ABX-Systems erkennen. Das Proton in 6-Stellung koppelt mit dem Nachbarproton (5-H) zum Dublett ($J = 9$ Hz) und wird durch *m*-Kopplung ($J = 2.5$ Hz) mit 8-H zu insgesamt einem Quartett aufgespalten. Dieses Aufspaltungsbild trifft nur für die angegebene Struktur **3d** zu.

Im IR-Spektrum des sowohl aus **2b** als auch aus **2c** erhaltenen dritten Cyclisierungsprodukts **5** fehlt die für **2b,c** charakteristische $\nu C \equiv C$ -Bande. Es tritt eine neue, intensive Bande bei 1660 cm^{-1} auf. Sie ist einer durch olefinische $\alpha\beta,\alpha'\beta'$ -Konjugation in den untersten Frequenzbereich verschobenen $C=O$ -Absorption zuzuordnen⁸⁾.

Von größerer Aussagekraft ist das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum. Gegenüber dem Edukt erscheint zwar das Signal der NCH_3 -Protonen in der Lage unverändert bei $\delta = 3.58\text{ ppm}$ (relat. Int. 3), doch es fehlen die Absorptionen der *O*-Alkylgruppe. In Analogie zu den Verbindungen **3** und **4** findet man bei $\delta = 6.68\text{ ppm}$ das Singulett eines isolierten Protons und zusätzlich ein verbreitertes Signal bei 6.50 ppm (relat. Int. 4). Ein gering aufgespaltenes Signal im aromatischen Bereich ($7.35 - 7.55\text{ ppm}$, relat. Int. 10) vervollständigt das recht übersichtliche Spektrum.

Entscheidende Hilfe zur Strukturaufklärung von **5** erbrachte das $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum^{9,10)}. Aus der „Off-Resonance“-Entkopplung resultieren insgesamt sechs Singulets für quartäre C-Atome. Bezogen auf $\text{TMS} = 0$ (CDCl_3 als Lösungsmittel) erscheint davon das Signal der konjugierten $C=O$ -Gruppe bei $\delta = 186\text{ ppm}$. Erwartungsgemäß findet man bei höherem Feld das Singulett des quartären Spiro-C-Atoms. Es fällt mit dem höchsten Resonanzsignal des Chloroforms bei $\delta = 75.7\text{ ppm}$ zusammen und kann durch Integration eindeutig bestimmt werden.

Im Massenspektrum von **5** tritt der Molekülpeak bei $m/e = 326$ (100%) auf. Als wichtigste Fragmentierung wird nacheinander CO und ein Methyl-Radikal abgespalten [$m/e = 298$ (32%); 283 (95%)]. Weitere Eliminierung der Bruchstücke $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}$ (91) und C_6H_5 (77) führt zum Monokation eines 9-gliedrigen bicyclischen Systems [$m/e = 115$ (10%), $\text{C}_8\text{H}_5\text{N}$].

Unsere Untersuchungen mit *N,N'*-diarylsubstituierten Propiolamidinen haben gezeigt, daß unter den gewählten Reaktionsbedingungen beide Cyclisierungsmöglichkeiten der $C \equiv C$ -Bindung realisiert werden können. Der Reaktionsablauf ist somit nicht auf die π -Elektronenkonjugation der Phenyliminogruppe fixiert. Als Folge der primär erzwungenen Protonierung der $C \equiv C$ -Bindung mittels Polyphosphorsäure stabilisiert sich das System derart, daß die sterisch günstigsten cyclischen Verbindungen **3** und **4** ausgebildet werden.

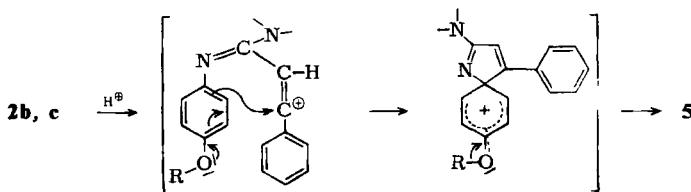
Unter diesem Gesichtspunkt ist nach unserer Meinung auch die Bildung von **5** aus **2b,c** zu sehen. Die Alkoxygruppe in 4-Stellung des Phenyliminorestes aktiviert durch Resonanzeffekt die 1-Position des Aromaten für den elektrophilen Angriff des Carbenium-

⁸⁾ Siehe Lit.⁶⁾, S. 105.

⁹⁾ E. Breitmaier, G. Jung und W. Voelter, Angew. Chem. **83**, 659 (1971); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **10**, 673 (1971).

¹⁰⁾ J. B. Stothers, Carbon-13 NMR Spectroscopy. A Series of Monographs, Vol. 24, Academic Press 1972.

Ions an dieser Stelle. Das System stabilisiert sich, indem es formal ein Alkyl-Kation abspaltet:



Wir danken dem *Fonds der Chemischen Industrie* und der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für die Förderung dieser Arbeit. R. Schweitzer dankt dem *Land Hessen* für ein Graduierten-Stipendium.

Experimenteller Teil

IR-Spektren (KBr-Preßlinge): Gitterspektrograph 177 von Perkin-Elmer. — NMR-Spektren (CDCl_3 , TMS innerer Standard): Varian EM-360. — ^{13}C -NMR-Spektren: Bruker HX-90 (22.63 MHz). — Elektronenspektren: Beckman DB-Spektrophotometer. — Elementaranalysen: Elemental Analyzer 1104 von Carlo Erba. — Massenspektren: Varian MAT SM 1B. — Schmelzpunkte: gasbeheizter Kupferblock, unkorrigiert.

Darstellung der Chlorformamidine 1a–f: Die nach einem neuen Verfahren³⁾ durch Umsetzung der entsprechenden Harnstoffe mit Triphenylphosphin/ CCl_4 in absol. Acetonitril dargestellten Substanzen sind farblos, niedrig schmelzend und außerordentlich hydrolyseempfindlich und lassen sich nur schwer aus n-Hexan in der Kälte umkristallisieren. 1b, d konnten nur als farblose Öle erhalten werden (Tab. 1).

Darstellung der Propiolamidine 2a–f: Zu einer aus Lithiumamid und Phenylacetylen in 10 proz. Überschuß dargestellten Lösung des Acetylids⁴⁾ in absol. Dioxan tropft man bei Raumtemp. unter Rühren die äquimolare Menge des entsprechenden Chlorformamidins in 1,2-Dimethoxyäthan. Erwärmung und Gelbfärbung der Lösung zeigen die einsetzende Reaktion an. Man läßt 2–3 h nachröhren, filtriert vom ausgeschiedenen LiCl ab und verdampft das Lösungsmittelgemisch i. Vak. Beim Lösen des Rückstandes in Benzol bleiben schmierige Anteile zurück, von denen abfiltriert wird. Zur Entfernung des nicht umgesetzten Phenylacetylen wird die Benzollösung mehrmals bei einer Wasserbadtemp. von 90°C im Wasserstrahlvakuum verdampft. Die Propiolamidine 2a–f fallen als dunkelrote Öle an, die in währ. Methanol, oft nach Anreiben und tagelangem Stehenlassen im Kühlschrank, zur Kristallisation gebracht werden können. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol erhält man sie schließlich in Form von prächtigen langen und intensiv gelben Nadeln analysenrein (Tab. 2).

N¹-Methyl-N²-diphenylpropiolamidin (2a') wurde nach Ried und Weidemann²⁾ aus 1a und Äthynylmagnesiumbromid¹¹⁾ gewonnen und mußte säulenchromatographisch über Kieselgel (Essigester/Benzol 4:1) gereinigt werden. Rotes Öl, welches in der Kälte allmählich fest wird und aus Methanol gelbe Blättchen liefert.

¹¹⁾ E. R. H. Jones, L. Skatteböl und M. C. Whiting, J. Chem. Soc. 1956, 4765.

Tab. 1. Dargestellte Chlorformamidine **1a-f**

Nr.	-formamidin	Schmp. % Ausb.	IR (cm ⁻¹) C=N	Summenformel (Mol.-Masse)		Analyse		
				C ₁₄ H ₁₃ CIN ₂ (244.7)	C H N	C H N	C H N	C H N
1a³⁾	C-Chlor- <i>N</i> ¹ -methyl- <i>N</i> ¹ , <i>N</i> ² -diphenyl-	40°C	1625			Ber. 65.58 5.50 10.20 Gef. 65.48 5.34 10.19		
	C-Chlor- <i>N</i> ² -(4-methoxy-phenyl)- <i>N</i> ¹ -methyl- <i>N</i> ¹ -phenyl- <i>N</i> ² -(4-Äthoxyphenyl)-C-chlor-	61	1655	C ₁₅ H ₁₅ CIN ₂ O (274.7)	Ber. 66.55 5.93 9.70 Gef. 66.85 6.08 9.48			
c	<i>N</i> ¹ -methyl- <i>N</i> ¹ -phenyl- <i>N</i> ² -(4-Äthoxyphenyl)-C-chlor-	37°C	1660	C ₁₇ H ₁₇ CIN ₂ O (288.8)	Ber. 65.58 5.50 10.20 Gef. 65.21 5.36 10.02			
d	C-Chlor- <i>N</i> ² -(3-methoxy-phenyl)- <i>N</i> ¹ -methyl- <i>N</i> ¹ -phenyl-	84	1650	C ₁₅ H ₁₅ CIN ₂ O (274.7)	Ber. 65.58 5.50 10.20 Gef. 66.08 5.67 9.86			
e	C-Chlor- <i>N</i> ² -(2-methoxy-phenyl)- <i>N</i> ¹ -methyl- <i>N</i> ¹ -phenyl-	62°C	1660	C ₁₅ H ₁₅ CIN ₂ O (274.7)	Ber. 71.19 6.68 9.77 Gef. 70.81 6.89 9.83			
f	C-Chlor- <i>N</i> ² -mesityl- <i>N</i> ¹ -methyl- <i>N</i> ¹ -phenyl-	52°C	1670	C ₁₇ H ₁₉ CIN ₂ (286.8)				
		93						

Tab. 2. Dargestellte Propiolamidine **2a-f**

Nr.	-propiolamidin	Schmp. % Ausb.	IR (cm ⁻¹) C≡C C=N	Summenformel (Mol.-Masse)		Analyse		
				C≡C	C H N	C	H	N
2a	<i>N</i> ¹ -Methyl- <i>3,N</i> ¹ , <i>N</i> ² -triphenyl-	66°C	2220	C ₂₂ H ₁₈ N ₂ (310.4)	Ber. 85.13 5.84 9.02 Gef. 84.74 5.83 9.29			
	<i>N</i> ¹ -Methyl- <i>N</i> ¹ , <i>N</i> ² -diphenyl-	74	1560	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ (234.3)	Ber. 82.02 6.02 11.96 Gef. 81.80 6.01 12.16			
a'	<i>N</i> ² -(4-Methoxyphenyl)- <i>N</i> ¹ -methyl- <i>N</i> ¹ -diphenyl-	89°C	2100	C ₂₃ H ₂₀ N ₂ O (340.4)	Ber. 81.15 5.92 8.23 Gef. 81.16 5.96 8.26			
b	<i>N</i> ² -(4-Methoxyphenyl)- <i>N</i> ¹ -methyl- <i>N</i> ¹ -diphenyl-	50°C	1560	C ₂₄ H ₂₂ N ₂ O (354.5)	Ber. 81.33 6.26 7.90 Gef. 81.39 6.27 8.13			
c	<i>N</i> ² -(4-Äthoxyphenyl)- <i>N</i> ¹ -methyl- <i>N</i> ¹ -diphenyl-	88	2220	C ₂₃ H ₂₀ N ₂ O (340.4)	Ber. 81.15 5.92 8.23 Gef. 81.27 5.95 8.35			
d	<i>N</i> ² -(3-Methoxyphenyl)- <i>N</i> ¹ -methyl- <i>N</i> ¹ -diphenyl-	73°C	1570	C ₂₃ H ₂₀ N ₂ O (340.4)	Ber. 81.15 5.92 8.23 Gef. 81.37 5.96 8.53			
e	<i>N</i> ² -(2-Methoxyphenyl)- <i>N</i> ¹ -methyl- <i>N</i> ¹ -diphenyl-	77			Ber. 85.19 6.86 7.95 Gef. 85.39 6.87 8.39			
f	<i>N</i> ² -Mesityl- <i>N</i> ¹ -methyl- <i>N</i> ¹ -diphenyl-	67°C	2210	C ₂₃ H ₂₀ N ₂ O (340.4)				
		57	1570					
		74°C	2210	C ₂₃ H ₂₀ N ₂ O (340.4)	Ber. 81.15 5.92 8.23 Gef. 81.37 5.96 8.53			
		74	1565					
		102°C	2210	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ (352.5)	Ber. 85.19 6.86 7.95 Gef. 85.39 6.87 8.39			
		66	1570					

Tab. 3. Dargestellte 2-Aminochinoline **3a** – **d** (umkristallisiert aus Methanol)

Nr.	-chinolin	Schmp. (°C)	Kristallform	Summenformel (Mol.-Masse)	C H N Analyse
3a	2-(N-Methylanilino)-4-phenyl-	123	farblose Blättchen	$C_{22}H_{18}N_2$ (310.4)	Ber. 85.13 5.84 9.02 Gef. 85.46 5.80 9.01
a'	2-(N-Methylanilino)-	—	gelbliches Öl	$C_{16}H_{14}N_2$ (234.3)	Ber. 82.02 6.02 11.96 Gef. 81.91 5.96 11.69
b	6-Methoxy-2-(N-methyl-anilino)-4-phenyl-	135	dunkelgelbe Nadeln	$C_{23}H_{20}N_2O$ (340.4)	Ber. 81.15 5.92 8.23 Gef. 81.16 6.12 8.52
c	6-Athoxy-2-(N-methyl-anilino)-4-phenyl-	166	dunkelgelbe Nadeln	$C_{24}H_{22}N_2O$ (354.5)	Ber. 81.33 6.26 7.90 Gef. 81.57 6.53 7.60
d	7-Methoxy-2-(N-methyl-anilino)-4-phenyl-	112	farblose Nadeln	$C_{23}H_{20}N_2O$ (340.4)	Ber. 81.15 5.92 8.23 Gef. 81.23 6.02 8.43

Tab. 4. Dargestellte 1-Methyl-2-arylimino-1,2-dihydrochinoline **4a** – **d**

Nr.	-1,2-dihydrochinolin	Schmp. (°C)	Kristallform	Summenformel (Mol.-Masse)	C H N Analyse
4a	1-Methyl-4-phenyl-2-phenylimino-	165	gelbe Prismen ^{a)}	$C_{22}H_{18}N_2$ (310.4)	Ber. 85.13 5.84 9.02 Gef. 84.61 5.76 9.17
a'	1-Methyl-2-phenylimino-	74	hellgelbe Nadeln ^{a)}	$C_{16}H_{14}N_2$ (234.3)	Ber. 82.02 6.02 11.96 Gef. 81.73 6.10 11.87
b	2-(4-Methoxyphenylimino)-1-methyl-4-phenyl-	75 ^{b)}	hellgelbe Nadeln ^{a)}	$C_{23}H_{20}N_2O$ (340.4)	Ber. 81.15 5.92 8.23 Gef. 81.08 6.03 8.41
c	2-(4-Athoxyphenylimino)-1-methyl-4-phenyl-	121	tiefgelbe Plättchen ^{a)}	$C_{24}H_{22}N_2O$ (354.5)	Ber. 81.33 6.26 7.90 Gef. 81.30 6.38 8.26
d	2-(3-Methoxyphenylimino)-1-methyl-4-phenyl-	155	gelbe Prismen ^{b)}	$C_{23}H_{20}N_2O$ (340.4)	Ber. 81.15 5.92 8.23 Gef. 80.93 6.20 8.49

^{a)} Aus Methanol.^{b)} Aus Methanol/Wasser.

Cyclisierung zu den Verbindungen 3–5: Die Propiolamidine **2a–d** werden bei 95°C (**2a'** 160°C) portionsweise unter Röhren in die 10–15fache Gewichtsmenge Polyphosphorsäure eingetragen. Bei niedrigeren Temp. isoliert man noch in großen Mengen das entsprechende Edukt, während Temperaturerhöhung erfahrungsgemäß den Anteil an harzigen Nebenprodukten rapide vergrößert. Die Cyclisierung ist nach ca. 1 h beendet. Man versetzt die noch warme Polyphosphorsäurelösung mit Wasser und neutralisiert mit 2 N NaOH. Die Produkte werden mehrmals mit Äther extrahiert und die vereinigten Ätherphasen über Na₂SO₄ getrocknet. Anschließend verdampft man das Lösungsmittel i. Vak. und nimmt die jeweiligen Rückstände in wenigen ml des Fließmittels (Essigester/Benzol 4:1) auf. **5** aus **2b** und **c** ist hierin schlecht löslich und kann vorab nahezu quantitativ abgetrennt werden. Die gelösten Isomeren **3** und **4** werden säulenchromatographisch über Kieselgel (100 × 7 cm; Woelm 0.063–0.2 mm) getrennt. Die erste Fraktion liefert die fluoreszierenden Substanzen **3** (Tab. 3), die zweite gelbe Fraktion die Substanzen **4** (Tab. 4). Im Falle **2b,c** erhält man als dritte Fraktion die Restmenge der polaren Verbindung **5** als silbergraues Kristallpulver.

*2-(*N*-Methylanilino)-4-phenyl-1-azaspiro[4,5]deca-1,3,6,9-tetraen-8-on (5):* Umkristallisieren des geringfügig verunreinigten Rohproduktes aus Methanol unter Zusatz von wenig Aktivkohle liefert perlmuttartig glänzende Flitter vom Schmp. 206°C. – UV: $\lambda_{C=O} = 253$ nm ($\epsilon = 25450$) (Äthanol).

C₂₂H₁₈N₂O (326.4) Ber. C 80.96 H 5.56 N 8.58 Gef. C 80.96 H 5.58 N 8.77

[425/75]