

Tautomerie von Heterocyclen, VI¹⁾

Synthese und Reaktionen bifunktioneller Chlorformamidine

Walter Ried*, Norbert Kothe²⁾, Reinhard Schweitzer³⁾ und Albrecht Höhle

Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt a. M., Laboratorium Niederrad,
Theodor-Stern-Kai 7, D-6000 Frankfurt/M. 70

Eingegangen am 19. Januar 1976

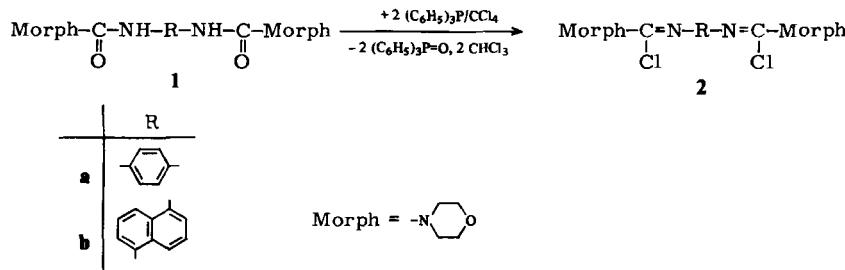
Die trisubstituierten, bifunktionellen Harnstoffe **1a, b** werden mit Hilfe des Chlorierungsreagenzess Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff in bifunktionelle Chlorformamidine **2a, b** übergeführt. Ihre Umsetzung mit Kaliumrhodanid, Lithium-phenylacetylid, Phenylcyanamid und *N*-Cyan-amidinen liefert die anellierten Heterocyclen **3 – 6, 8, 9, 11, 12** und **14a, b**.

Tautomerism of Heterocyclic Compounds, VI¹⁾

Synthesis and Reactions of Bifunctional Chloroformamidines

The trisubstituted, bifunctional ureas **1a, b** are converted into the bifunctional chloroformamidines **2a, b** by using triphenylphosphine/carbon tetrachloride as chlorinating agent. They react with potassium isothiocyanate, lithium phenylacetylide, phenylcyanamide, and *N*-cyanamidines to form the anellated heterocyclic compounds **3–6, 8, 9, 11, 12, and 14a, b**.

Die aus den entsprechenden Diisocyanaten zugänglichen substituierten Bis-Harnstoffe **1a, b** setzen sich, in Acetonitril suspendiert, mit dem von *Appel* et al.⁴⁻⁶⁾ beschriebenen Chlorierungsreagenz Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff zu den Bis-Chlorformamidinen **2a, b** um. Ihre Struktur wurde durch spektroskopische Daten gesichert. Im IR-Spektrum fehlt die für die Harnstoffe charakteristische N—H-Valenzschwingungsbande bei 3300 cm^{-1} . Die C=N-Gruppen absorbieren bei 1645 (2a) und $1640\text{ cm}^{-1}\text{ (2b)}$.



¹⁾ V. Mitteil.: *W. Ried* und *N. Kothe*, Chem. Ber. **109**, 2706 (1976).

²⁾ N. Kothe, Teil der geplanten Dissertation, Univ. Frankfurt/M. 1976.

³⁾ R. Schweizer, Teil der geplanten Dissertation, Univ. Frankfurt/M., 1976.

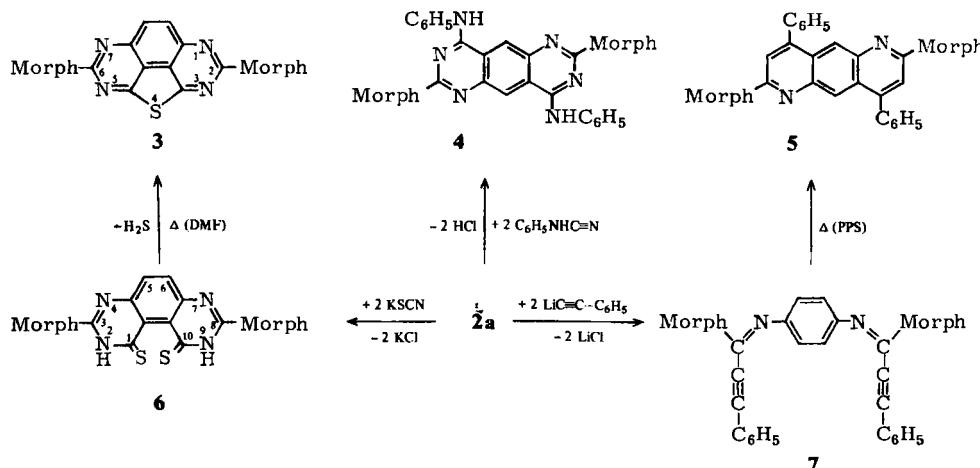
⁴⁾ R. Appel, K.-D. Ziehn und K. Warning, Chem. Ber. 106, 2093 (1973).

⁵⁾ R. Appel, K. Warning und K.-D. Ziehn, Chem. Ber. 107, 698 (1974).

6) R. Appel, *Angew. Chem.* **87**, 863 (1975); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **14**, 801 (1975).

Im Massenspektrum von **2a** tritt kein Molekülpeak auf. Man findet statt dessen bei $m/e = 247$ ein Bruchstück $C_{14}H_{19}N_2O_2$, das durch Abspaltung zweier Moleküle Chlorcyan entsteht. Dieses Fragment geht unter Eliminierung eines vollständigen Morpholinrestes ($m/e = 160$) und weiterer Bruchstücke eines wenig charakteristischen Morpholinzerfalls in das Kation C_6H_4N ($m/e = 90$) über.

In früheren Arbeiten berichteten wir bereits über die Umsetzungen von Chlorformamidinen mit verschiedenen nucleophilen Reaktionspartnern^{1, 7-11)}. Anhand einiger ausgewählter Beispiele zeigen wir, daß auch die bifunktionellen Chlorformamidine **2a, b** entsprechende Reaktionen eingehen.



Das Chlorformamidin **2a** reagiert mit Kaliumrhodanid in 1,2-Dimethoxyäthan (DMÄ) zunächst zur Stufe des Pyrimidino-chinazolindithions **6**, das in siedendem Dimethylformamid (DMF) unter Schwefelwasserstoff-Abspaltung in das Tetraaza-thia-cyclophenanthren **3** übergeht.

Die Umsetzung mit zwei Äquivalenten Lithium-phenylacetylid liefert das doppelte Propiolamidin **7**. In Polyphosphorsäure gelingt die thermische Cyclisierung zu 2,7-Dimorpholino-4,9-diphenylpyrido[2,3-*g*]chinolin (**5**). Ein denkbare angular anelliertes Cyclisierungsprodukt konnte nicht gefunden werden. Die linear anellierte Struktur von **5** geht aus dem Elektronenspektrum hervor, welches vergleichbaren Verbindungen^{12, 13)} des Anthracen-Typs entspricht.

Das Chlorformamidin **2a** setzt sich mit Phenylcyanamid zu einem ebenfalls linear anellierten Ringsystem um. Phenylcyanamid verfügt über zwei nicht äquivalente Stickstoffatome, die zur nucleophilen Substitution des Chloratoms befähigt sind. In Abhängigkeit vom Primärangriff könnten folglich strukturisomere Produkte entstehen.

⁷⁾ W. Ried und W. Merkel, Liebigs Ann. Chem. **1**, 122 (1973).

⁸⁾ W. Ried und P. Weidemann, Chem. Ber. **104**, 3329 (1971).

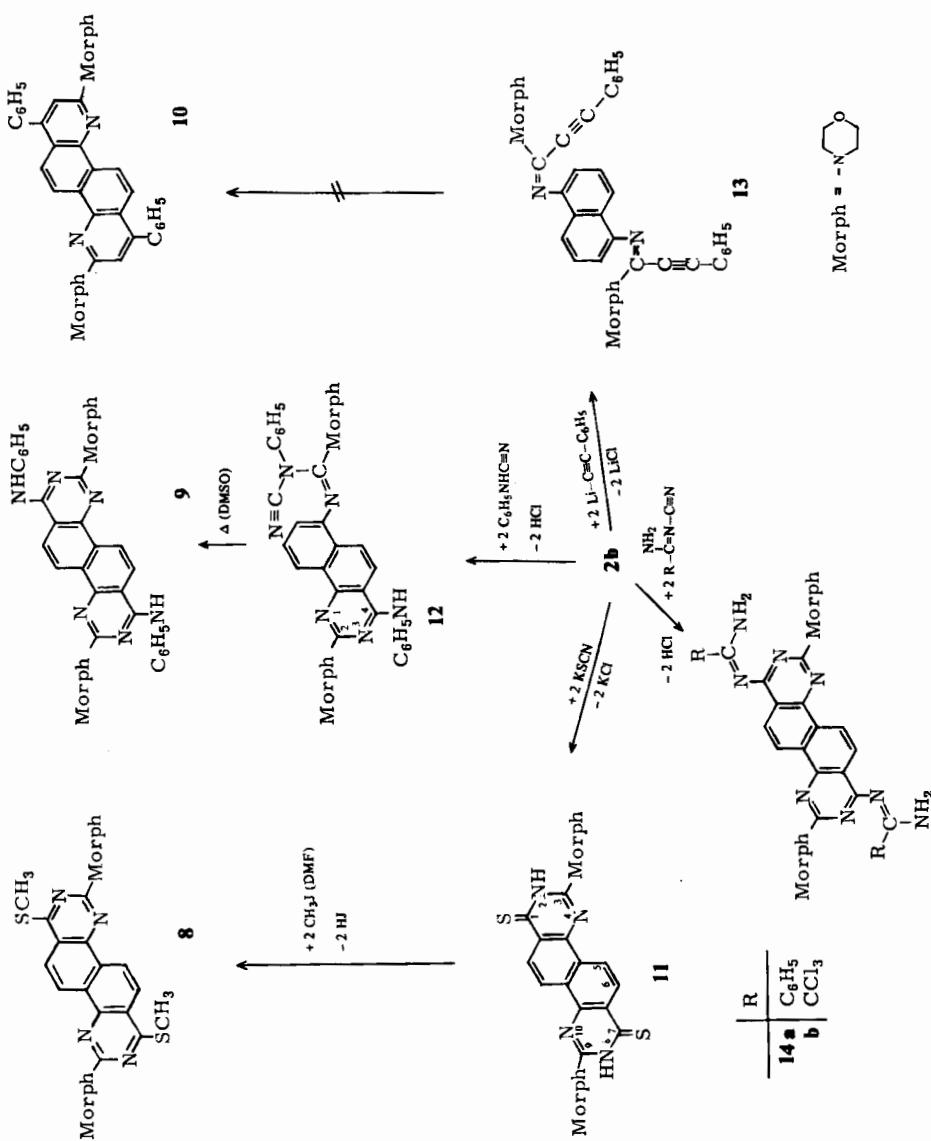
⁹⁾ W. Ried und R. Schweitzer, Chem. Ber. **109**, 1643 (1976).

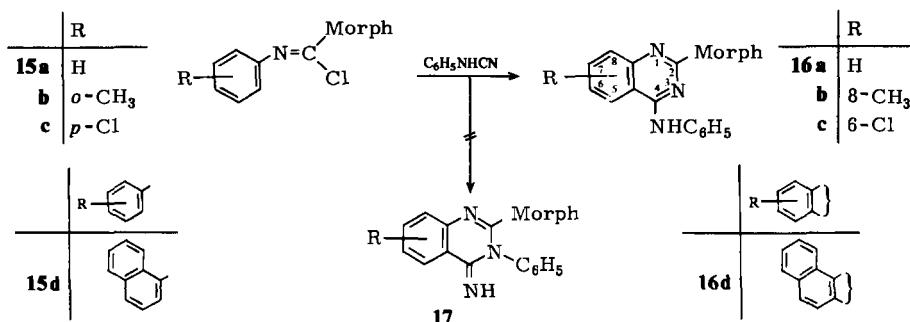
¹⁰⁾ W. Ried, N. Kothe und W. Merkel, Chem. Ber. **108**, 181 (1975).

¹¹⁾ W. Ried, W. Merkel und R. Schweitzer, Chem. Ber. **108**, 2290 (1975).

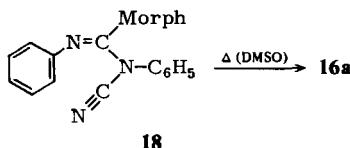
¹²⁾ W. S. Johnson und F. J. Mathews, J. Amer. Chem. Soc. **66**, 210 (1944).

¹³⁾ W. S. Johnson, E. Worch und F. J. Mathews, J. Amer. Chem. Soc. **69**, 566 (1947).





Bei der Reaktion des Chlorformamidins **15a** mit Phenylcyanamid wurde durch säulen-chromatographische Trennung neben **16a** das *N*-Cyanuanidin **18** erhalten, welches in siedendem Dimethylsulfoxid vollständig zu **16a** isomerisiert.



Da in keinem Falle die „Iminostruktur“ **17** nachzuweisen war, muß auch für das Cyclisierungsprodukt aus **2a** und Phenylcyanamid die „Aminostruktur“ **4** angenommen werden.

Das Chlorformamidin **2b** setzt sich mit Kaliumrhodanid in DMÄ zu dem Dithion **11** um, dessen Struktur IR-spektroskopisch sowie durch Methylierung zu **8** sichergestellt wurde (keine N=C=S-Absorption, dafür NH-Valenzschwingungsbanden zwischen 3380 und 3200 cm⁻¹).

In geringer Ausbeute bildet sich auch aus dem Chlorformamidin **2b** und Lithium-phenylacetylid das zweifache Propiolamidin **13**, dessen Cyclisierung in Polyphosphorsäure zu **10** nicht gelingt.

Die Reaktion von **2b** mit Phenylcyanamid im Verhältnis 1:2 führt zunächst zum einseitig ringgeschlossenen Produkt **12**. Das IR-Spektrum enthält eine Cyanamidbande bei 2220 sowie die Absorption einer NH-Gruppe bei 3390 cm⁻¹. In siedendem Dimethylsulfoxid findet vollständige Cyclisierung zu **9** statt, dessen IR-Spektrum keine Cyanamid-Absorption mehr aufweist.

Wir zeigten früher, daß Chlorformamidine vom Typ **15** mit *N*-Cyanamidinen zu „4-Guanylchinazolinen“ reagieren¹⁾. Führt man diese Umsetzung mit dem bifunktionellen Chlorformamidin **2b** durch, so erhält man durch zweifache Ringschlußreaktion die Verbindungen **14a, b**, deren Struktur aus IR-spektroskopischen Daten hervorgeht.

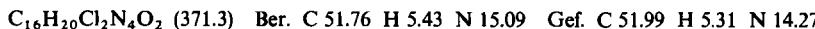
Wir danken dem *Fonds der Chemischen Industrie* und der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für die Förderung unserer Arbeiten, sowie der *Hoechst AG* und der *Bayer AG* für Chemikalien-spenden. N. Kothe und R. Schweitzer danken dem *Land Hessen* für die Gewährung eines Stipendiums.

Experimenteller Teil

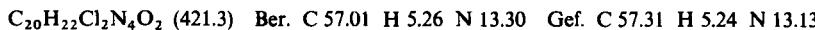
Schmelzpunkte: Kupferblock, unkorrigiert. — **IR-Spektren (KBr):** Perkin-Elmer-Gerät 177. — **NMR-Spektren (CDCl₃, DMSO):** Varian EM 360. — **Massenspektren:** Varian MAT SM 1 B. — **Elektronenspektren:** Beckman-Gerät DB-GT.

Bifunktionelle Chlorformamidine 2: 0.10 mol Harnstoff **1a** bzw. **b** werden fein zerrieben in 150 ml absol. Acetonitril suspendiert. Man fügt 0.13 mol Triphenylphosphin und 0.10 mol Tetrachlor-kohlenstoff hinzu und führt 24 h bei Raumtemp. unter Feuchtigkeitsausschluß. Die Suspension nimmt im Laufe mehrerer Stunden eine bräunliche Farbe an. Das Produkt wird abgesaugt und mehrmals mit absol. Chloroform gewaschen.

N,N'-Bis(chlormorpholinomethylen)-p-phenyldiamin (2a): Blaßgelbes Pulver, Schmp. 232 °C, Ausb. 85%.



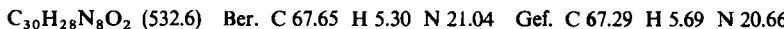
1,5-Bis(fchlormorpholinomethylen)amino/naphthalin (2b): Gelbliches Pulver, Schmp. 186 °C, Ausb. 80%.



2,6-Dimorpholino-4-thia-1,3,5,7-tetraazacyclopenta[def]phenanthren (3): 3.7 g (10 mmol) **2a** werden in 100 ml absol. 1,2-Dimethoxyäthan (DMÄ) suspendiert. Man fügt etwa die 2.5–3 fache molare Menge trockenes, gepulvertes Kaliumrhodanid hinzu und führt 6 h bei Raumtemp. Dann wird das Lösungsmittel i. Vak. verdampft, der orangefarbene Rückstand mit Wasser digeriert, wobei man 3.3 g 3,8-Dimorpholinopyrimidino[5,4-f]chinazolin-1,10(2H,9H)-dithion (**6**) als Rohprodukt erhält. Beim Umkristallisieren aus DMF färbt sich die Lösung rot. Beim Abkühlen scheiden sich rotgoldene Kristalle von **3** vom Schmp. 289 °C ab. Ausb. 65%. — **NMR (CDCl₃):** δ = 7.8 ppm (s; 2), 3.9 (m; 16). — **IR (6):** vNH 3290, 3140 cm⁻¹.

C₁₈H₁₈N₆O₂S (382.4) Ber. C 56.53 H 4.74 N 21.98 Gef. C 56.10 H 4.73 N 22.04 Mol.-Masse 381 (osmometr. in CHCl₃)

4,9-Dianilino-2,7-dimorpholinopyrimidino[4,5-g]chinazolin (4): 1.86 g (5.0 mmol) **2a** werden in 50 ml absol. DMF suspendiert. Man fügt 1.18 g (10 mmol) Phenylcyanamid und Triäthylamin im Überschuß zu und erhitzt 1 h auf 100 °C, wobei Lösung eintritt. Das dunkelbraune Reaktionsgemisch wird filtriert, das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen und der Rückstand an einer Kieselgelsäule getrennt (Essigester/Cyclohexan 4:1; Kieselgel Woelm 0.063–0.2 mm; 3 × 40 cm). Gelbe Quader (Methanol), Schmp. 255–257 °C, Ausb. 6%. — **IR:** vNH 3420, 3260 cm⁻¹. — **UV (Äthanol):** λ_{max} (ε) 425 (5181), 312 (22796), 266 (37560) nm.



N,N'-Bis(1-morpholino-3-phenyl-2-propinyliden)-p-phenyldiamin (7): Zu einer Lösung von 2.2 g (20 mmol) Lithium-phenylacetylid in absol. Dioxan werden unter Rühren und bei Raumtemp. portionsweise 3.7 g (10 mmol) **2a** gegeben. Die Lösung färbt sich sofort intensiv gelb. Man läßt 20 h röhren, verdampft das Lösungsmittel i. Vak., kocht den Rückstand mehrmals mit absol. Benzol aus und dampft die filtrierte Benzollösung zur Trockne ein. Gelbe Plättchen (Methanol), Schmp. 178 °C, Ausb. 42%. — **IR:** vC≡C 2200; vC=N 1570 cm⁻¹.



2,7-Dimorpholino-4,9-diphenylpyrido[2,3-g]chinolin (5): In die 10fache Gewichtsmenge einer auf 95 °C erwärmten Polyphosphorsäure (PPS) werden portionsweise 0.8 g (1.6 mmol) **7** eingetragen. Die Substanz löst sich langsam auf. Man hält 1.5 h bei 95 °C, versetzt mit Wasser, alkalisiert mit 2 N NaOH (pH 8–9) und extrahiert mehrmals mit Äther. Die vereinigten Ätherphasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel anschließend i. Vak. verdampft. Man löst

den Rückstand in Essigester/Benzol (4 : 1) und fraktioniert säulenchromatographisch an Kieselgel (Kieselgel Woelm 0.063 – 0.2 mm; 100 × 7 cm). Die erste Fraktion liefert das grün fluoreszierende Produkt **5** als gelbes Öl, welches bei Zugabe von wenig Methanol erstarrt. Gelbes Pulver (Methanol), Schmp. 262 °C. Ausb. 12 %. – UV (Äthanol): $\lambda_{\text{max}} (\epsilon)$ 353 (16230), 280 (34530), 246 (32460) nm. 4-Methylbenzo[*g*]chinolin¹³⁾, UV (Äthanol): $\lambda_{\text{max}} (\epsilon)$ 355 (5248), 253 (117490) nm.

$\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2$ (502.6) Ber. C 76.47 H 6.02 N 11.15 Gef. C 76.59 H 5.81 N 11.41

*3,9-Dimorpholinochinazolino[8,7-*h*]chinazolin-1,7(2*H*,8*H*)dithion (11):* Zu 2.1 g (5.0 mmol) **2b**, suspendiert in 50 ml absol. DMÄ, gibt man unter kräftigem Rühren die 4fach molare Menge Kaliumrhodanid. Nach wenigen min setzt die exotherme Reaktion ein, und die Suspension färbt sich hellrot. Man röhrt noch 6 h bei Raumtemp., zieht dann das Lösungsmittel i. Vak. ab, digeriert den Rückstand mit Wasser, filtriert und kristallisiert den Rückstand aus DMF um. Hellrote Nadeln, Schmp. 340 °C (Zers.), Ausb. 86 %. – IR: vNH 3500 – 3070 cm⁻¹.

$\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ (466.6) Ber. C 57.00 H 4.78 N 18.13 Gef. C 56.66 H 4.78 N 17.99

*1,7-Bis(methylthio)-3,9-dimorpholinochinazolino[8,7-*h*]chinazolin (8):* 1.4 g (3.0 mmol) **11** werden in 50 ml DMF mit einem 4fachen Überschuß Methyljodid und Triäthylamin 10 min unter Rückfluß erhitzt. Die anfänglich rote Suspension färbt sich hellgelb, und eine gelbe Substanz flockt aus. Diese wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und anschließend aus DMF umkristallisiert. Gelbe, filzige Nadeln, Schmp. 345 °C (Zers.), Ausb. 81 %.

$\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2$ (494.6) Ber. C 58.28 H 5.30 N 16.99 Gef. C 58.08 H 5.20 N 16.90

*1,7-Dianilino-3,9-dimorpholinochinazolino[8,7-*h*]chinazolin (9):* 2.1 g (5.0 mmol) **2b** und 1.18 g (10 mmol) Phenylcyanamid werden in absol. DMÄ suspendiert, mit Triäthylamin versetzt und 20 h bei Raumtemp. gerührt. Nach etwa 2 h färbt sich der Reaktionsansatz gelb. Man filtriert, digeriert den Rückstand mit Wasser, um das Triäthylammoniumchlorid zu entfernen, und filtriert 1.1 g **12** ab, von dem weitere 0.6 g durch Säulenchromatographie des Filtrats an Kieselgel (Essigester/Cyclohexan 4 : 1; Woelm 0.063 – 0.2 mm; 7 × 40 cm) erhalten werden. In siedendem Dimethylsulfoxid cyclisiert **12** innerhalb 1 h zu **9**, das sich als Niederschlag abscheidet. Gelbe Nadeln, Schmp. > 360 °C, Ausb. 45 %. – IR: vNH 3380, 3320 cm⁻¹.

$\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{N}_8\text{O}_2$ (584.7) Ber. C 69.85 H 5.52 N 19.16 Gef. C 69.68 H 5.44 N 19.17

*4-Anilino-7-{[(N-cyananilino)morpholinomethylen]amino}-2-morpholinobenzo[*h*]chinazolin(12):* Hellgelbe Kristalle (Methanol), Ausb. 58 %.

$\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{N}_8\text{O}_2$ (584.7) Ber. C 69.85 H 5.52 N 19.16 Gef. C 69.34 H 5.39 N 19.00

1,5-Bis(1-morpholino-3-phenyl-2-propinylidenamino)naphthalin (13): Arbeitsvorschrift wie bei 7. Aus dem dunkelbraunen Rückstand wird das Produkt durch Säulenchromatographie an Kieselgel isoliert (Woelm 0.063 – 0.2 mm; 7 × 100 cm; Essigester/Benzol 4 : 1). Gelbes Pulver (Methanol), Schmp. 220 °C Zers., Ausb. < 5 %. – IR: vC≡C 2200, vC=N 1580 cm⁻¹.

$\text{C}_{36}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_2$ (552.7) Ber. C 78.24 H 5.84 N 10.14

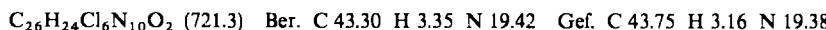
Gef. C 77.11 H 5.67 N 10.07 Mol.-Massc 552 (MS)

Darstellung von 14a, b: 2.1 g (5.0 mmol) **2b**, die äquivalente Menge des entsprechenden *N*-Cyanamidins und Triäthylamin im Überschuß werden in absol. DMÄ suspendiert bzw. gelöst. Man erhitzt 5 h unter Rückfluß, filtriert nach Abkühlen und verdampft das Lösungsmittel i. Vak. Der Rückstand wird mit Wasser digeriert und umkristallisiert.

*1,7-Bis(α-aminobenzylidenamino)-3,9-dimorpholinochinazolino[8,7-*h*]chinazolin (14a):* Orange-farbene Kristalle (DMF), Schmp. > 360 °C, Ausb. 41 %. – IR: vNH₂ 3300; vC=N 1635 cm⁻¹.

$\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{N}_{10}\text{O}_2$ (638.7) Ber. C 67.70 H 5.37 N 12.93 Gef. C 67.35 H 5.47 N 12.85

1,7-Bis-(1-amino-2,2,2-trichloräthylidenamino)-3,9-dimorpholinochinazolino/8,7-h/chinazolin (14b): Rotbraune Kristalle (DMF), Schmp. > 360 °C, Ausb. 12 %. – IR: ν NH₂ 3430, 3240; ν C = N 1635 cm⁻¹.



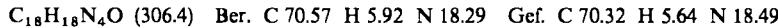
4-Anilino-2-morpholinochinazoline 16a–d (Tabelle)

Methode A: 0.010 mol des entsprechenden Chlorformamidins 15a–d^{4, 5, 6, 14)} und die äquivalente Menge Phenylcyanamid werden in 50 ml absol. DMÄ gelöst, mit Triäthylamin (3facher Überschuß) versetzt und 2 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Filtrieren verdampft man das Lösungsmittel i. Vak. Aus dem Rückstand lassen sich die Chinazoline 16b–d durch Umkristallisieren gewinnen. 16a erhält man durch Säulenchromatographie des Reaktionsgemisches (Essigester/Cyclohexan 4:1; Kieselgel Woelm 0.063–0.2 mm; 7 × 40 cm) neben dem N-Cyanguanidin 18.

Eigenschaften und Analysen der Verbindungen 16a–d

Verb.	Name	Schmp. (°C) % Ausb.	Eigenschaften (umkrist. aus)	Summenformel (Mol.-Masse)	Analysen C H N
16a	4-Anilino-2-morpholinochinazolin	185–186 10	hellgelbe Krist. (Cyclohexan)	C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O (306.4)	Ber. 70.57 5.92 18.29 Gef. 70.46 6.09 18.02
b	4-Anilino-8-methyl-2-morpholinochinazolin	158–160 19	farblose Nadeln (Cyclohexan)	C ₁₉ H ₂₀ N ₄ O (320.4)	Ber. 71.23 6.29 17.49 Gef. 71.50 6.22 17.61
c	4-Anilino-6-chlor-2-morpholinochinazolin	264–265 12	hellgelbe Quader (Äthanol)	C ₁₈ H ₁₇ ClN ₄ O (340.8)	Ber. 63.44 5.03 16.44 Gef. 63.22 5.07 16.30
d	4-Anilino-2-morpholino-benzo[<i>h</i>]-chinazolin	224 28	farbloses Pulver (Benzol)	C ₂₂ H ₂₀ N ₄ O (356.4)	Ber. 74.14 5.66 15.72 Gef. 74.37 5.60 15.69

N¹-Cyan-C-morpholino-N¹,N²-diphenylformamidin (18): Hellgelbe Quader (n-Hexan), Schmp. 118–119 °C, Ausb. 23 %.



Methode B: 0.01 mol 4-Chlor-2-morpholino- bzw. 4,6-Dichlor-2-morpholinochinazolin werden mit der äquivalenten Menge Anilin und Triäthylamin im Überschuß in 50 ml absol. DMÄ 7 h unter Rückfluß erhitzt. Man filtriert von ausgefallenem Triäthylamin-hydrochlorid ab, verdampft das Lösungsmittel i. Vak. und löst den Rückstand in Essigester/Cyclohexan (4:1), wobei eine farblose Substanz zurückbleibt. Nach erneutem Filtrieren trennt man das Filtrat an Kieselgel (Woelm 0.063–0.2 mm; Säule 7 × 40 cm) und erhält die 4-Anilino-2-morpholinochinazoline 16a, c. Weitere Mengen lassen sich aus den Rückständen gewinnen, indem man diese mit 2 N NaOH digeriert, filtriert und umkristallisiert.

Methode C: 0.30 g (1.0 mmol) 18 werden in 10 ml Dimethylsulfoxid 4 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen versetzt man mit Wasser, filtriert den Niederschlag ab und kristallisiert das Produkt 16a aus Petroläther (100–140 °C) um.