

Tautomerie von Heterocyclen, IV<sup>1)</sup>

## Über Umsetzungen von Chlorformamidinen und Imidsäurechloriden mit Cyanamiden

Walter Ried\*, Norbert Kothe<sup>2)</sup> und Wulf Merkel

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

Eingegangen am 15. Juli 1974

Chlorformamide **1a–d** reagieren mit Cyanamid im Verhältnis 2:1 zu „4-Guanylchinazolinen“ mit intramolekularer Wasserstoffbrückenbindung. Imidsäurechloride verhalten sich analog. Die Umsetzung der Chlorformamide mit 4-Cyanmorpholin führt zu 2,4-Dimorpholinochinazolinen. Strukturen, Bildungsmechanismen und Reaktivität werden diskutiert.

### Tautomerism of Heterocyclic Compounds, IV<sup>1)</sup>

#### On the Reactions of Chloroformamides and Imidoyl Chlorides with Cyanamides

Chloroformamides **1a–d** react with cyanamide in a 2:1 ratio to yield „4-guanylquinazolines“ with intramolecular hydrogen bond. Imidoyl chlorides behave similarly. Chloroformamides react with 4-cyanomorpholine in the presence of triethylamine to form 2,4-dimorpholinoquinazolines. Structures, mechanisms, and the reactivity are discussed.

N<sup>2</sup>-Arylsubstituierte Chlorformamide<sup>3,4)</sup> **1a–d** reagieren mit Cyanamid zu den Chinazolinderivaten **3a–d**.

Die Reaktion wird in siedendem absol. Dimethoxyäthan unter Zusatz von Triäthylamin (TÄA) als „HCl-Fänger“ durchgeführt. Dabei entstehen nicht die erwarteten 4-Aminochinazoline **2**, sondern „Chinazolylguanidine“ **3a–d**. Ihre Struktur konnte durch spektroskopische Daten gesichert werden. Im IR-Spektrum fehlt die für **2** charakteristische  $\delta_{\text{NH}_2}$ -Schwingung bei  $1640\text{ cm}^{-1}$  <sup>5)</sup>.

Weiteren Aufschluß gibt das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Hexamethyldisiloxan (HMDSO) interner Standard), das die Signale zweier Morpholinreste, sowie ein austauschbares Signal bei  $\delta = 11.98$  ppm aufweist. Die Absorption bei so niedrigem Feld deutet auf eine starke intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung hin. Diese sollte bei Vorliegen der Struktur **3** den „Guanyl“-Rest so fixieren, daß das aromatische Proton in 5-Stellung des Chinazolinsystems in den negativen Abschir-

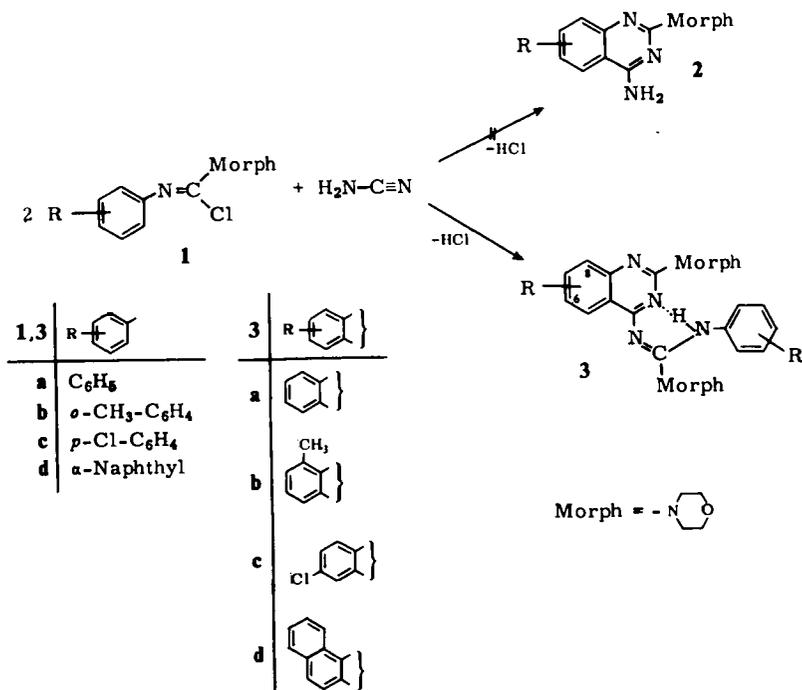
<sup>1)</sup> III. Mittel.: W. Ried, W. Merkel und O. Möisinger, Liebigs Ann. Chem. 1973, 1362.

<sup>2)</sup> N. Kothe, Diplomarbeit, Univ. Frankfurt a. M. 1972, und Teil der geplanten Dissertation.

<sup>3)</sup> H. Ulrich, The Chemistry of Imidoyl Halides, Plenum Press, New York 1968.

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

<sup>5)</sup> W. Ried und W. Merkel, Liebigs Ann. Chem. 1973, 122.

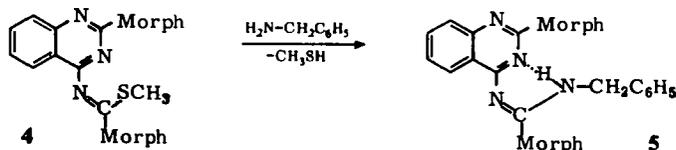


mungsbereich der C=N-Doppelbindung fällt<sup>6,7)</sup>. Bei Verbindung 3a absorbiert dieses Proton bei  $\delta = 8.2$  ppm in erster Näherung als Dublett, also um 0.8 ppm gegenüber den anderen aromatischen Protonen nach tieferem Feld verschoben.

Einen weiteren Strukturbeweis liefert das Massenspektrum. Der Molpeak von 3b tritt bei  $m/e = 446.2415$  gemäß der Bruttoformel  $C_{25}H_{30}N_6O_2$  mit einer relativen Intensität von 97% auf. In der Hauptzerfallsreihe spaltet das Molekölion nacheinander zwei Morpholinreste ( $m/e = 359.1740$ ,  $C_{21}H_{21}N_5O$ ;  $m/e = 274$ ,  $C_{17}H_{14}N_4$ ) ab und geht unter Eliminierung von  $C_8H_7N$  ( $m/e = 157$ ) und eines Stickstoffatoms in das Monokation des 8-Methylchinazolins ( $m/e = 143$ , 35%) über.

Die Entstehung eines Chinazolinsystems kann dadurch als gesichert angesehen werden.

Die Position des Brücken-Protons kann durch unabhängige Synthese der Modellsubstanz 5 bewiesen werden. Diese erhält man durch Umsetzung von C-Morpholino-N-(2-morpholino-4-chinazoliny)thioformimidsäure-methylester (4)<sup>7)</sup> mit Benzylamin.



<sup>6)</sup> D. W. Mathieson, Nuclear Magnetic Resonance For Organic Chemists, Chapter J, Herausgeber: N. Sheppard, Academic Press, Inc., New York 1967.

<sup>7)</sup> W. Merkel und W. Ried, Chem. Ber. 106, 471 (1973).

Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **5** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , HMDSO interner Standard) zeigt bei  $\delta = 4.3$  ppm das Signal der  $\text{CH}_2$ -Gruppe, das durch die Nachbarschaft des  $\text{N-H}$ -Protons zum Dublett aufgespalten ist.

### Diskussion des Bildungsmechanismus

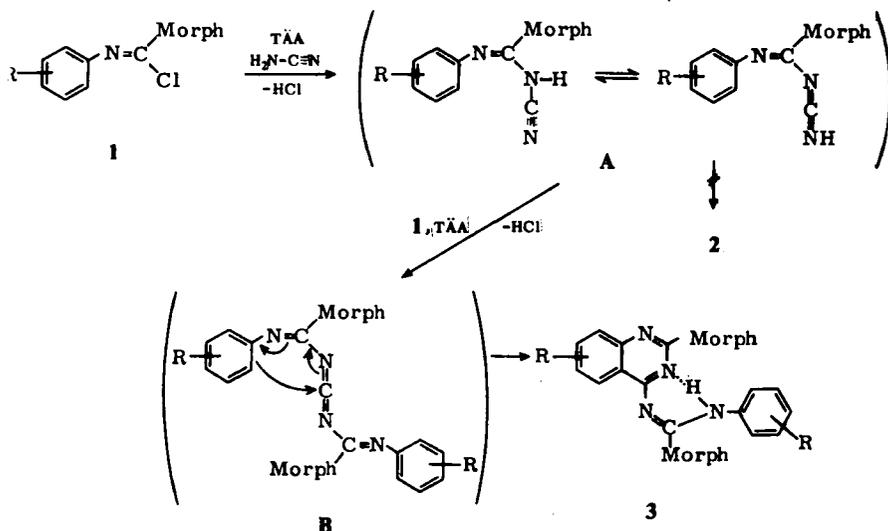
Nach der nucleophilen Substitution des Chloratoms durch die Aminogruppe des Cyanamids sind zwei Reaktionswege denkbar:

1. Cyclisierung des entstandenen *N*-substituierten Cyanamids zum 4-Amino-2-morpholinochinazolin und anschließende Reaktion der Aminogruppe mit Chlorformamidin.

2. Reaktion des *N*-substituierten Cyanamids mit Chlorformamidin und nachfolgende Cyclisierung.

Reaktionsweg 1. konnten wir ausschließen, da das durch unabhängige Synthese dargestellte 4-Amino-2-morpholinochinazolin<sup>5)</sup> mit Chlorformamidinen keine Reaktion eingeht.

Reaktionsweg 2. muß folgendermaßen formuliert werden:



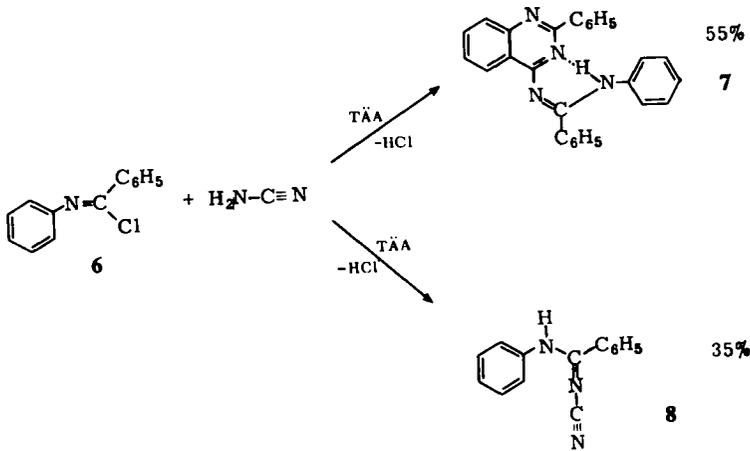
Die postulierten Zwischenstufen **A** und die „Carbodiimidstruktur“ **B** können nicht isoliert werden.

**A** läßt sich jedoch abfangen, wenn statt eines Chlorformamidins das weniger reaktionsfähige *N*-Phenylbenzimidoylchlorid (**6**) eingesetzt wird. Man erhält Verbindung **8** neben dem erwarteten Produkt **7** in 35proz. Ausbeute.

Die Stellung des  $\text{N-H}$ -Protons in **8** kann IR-spektroskopisch bewiesen werden.

Während sich die Lage der Cyanamidbande in **8** beim Ersatz des beweglichen Protons durch ein Metallkation kaum verändert, verschiebt sie sich bei einem vergleichbaren, nicht tautomeriefähigen Cyanamid um mehr als  $100\text{ cm}^{-1}$  zu kleineren Wellenzahlen<sup>8)</sup>.

<sup>8)</sup> W. Merkel und W. Ried, Chem. Ber. **106**, 956 (1973).



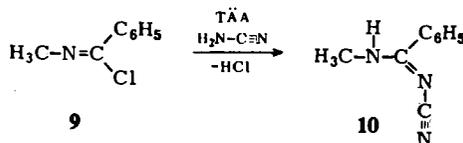
Tab. 1. Vergleich der IR-Spektren (KBr-Preßlinge,  $\text{cm}^{-1}$ ) der Verbindung **8** mit  $\alpha$ -Naphthylcyanamid, sowie ihrer Na- und Ag-Salze im Bereich der  $\text{C}\equiv\text{N}$ -Valenzschwingung

	2180	2230
Na-Salz	2165	2130
Ag-Salz	2150	2110

Durch Salzbildung wird beim  $\alpha$ -Naphthylcyanamid die mesomere Carbodiimid-Grenzstruktur stärker am Grundzustand beteiligt, wodurch die Bandenverschiebung zu erklären ist.

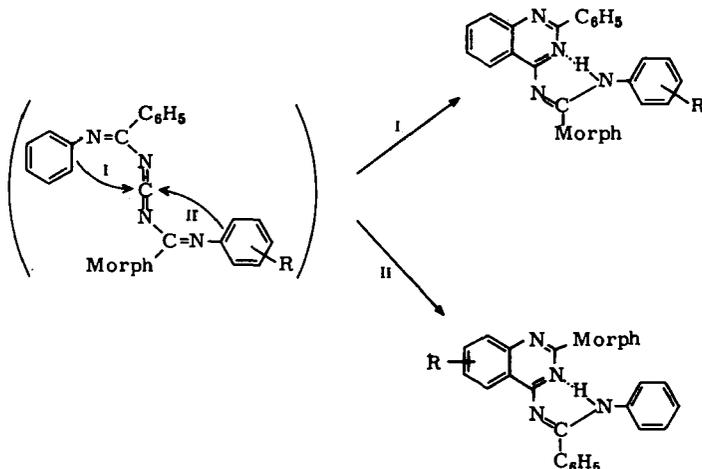
Sowohl die Festlegung der tautomeren Form durch Methylierung ( $\nu\text{C}\equiv\text{N}$ : 2160, 2170  $\text{cm}^{-1}$ ), als auch die Deuterierung ( $\nu\text{C}\equiv\text{N}$ : 2180  $\text{cm}^{-1}$ ) ändern wenig an der Lage der  $\text{C}\equiv\text{N}$ -Valenzschwingung. Diese Ergebnisse deuten auf eine „Cyaniminostruktur“ der Verbindung **8** hin.

Erhärtet wird diese Annahme durch die Synthese eines vergleichbaren Cyanamids. *N*-Methylbenzimidoylchlorid (**9**) reagiert mit Cyanamid zur Verbindung **10**.



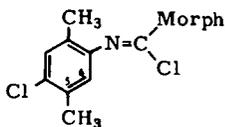
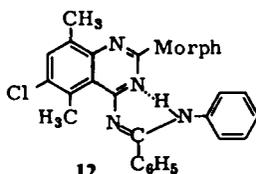
Die  $\text{C}\equiv\text{N}$ -Valenzschwingungsbande tritt bei 2175  $\text{cm}^{-1}$  (KBr-Preßling) auf. Die Sicherung der vorliegenden tautomeren Form gelingt mit Hilfe des  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums. Das Signal der Methylgruppe erscheint bei  $\delta = 2.9$  ppm (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS interner Standard), durch die Nachbarschaft des  $\text{N-H}$ -Protons als Dublett aufgespalten. Beim Deuteriumaustausch entartet das Signal der  $\text{CH}_3$ -Gruppe zum Singulett.

Trifft der oben angegebene Mechanismus zu, so müßte sich Verbindung **8** mit beliebigen Chlorformamidinen unter Cyclisierung zu „Chinazolylguanidinen“ umsetzen lassen. **8** reagiert bei Zusatz von Triäthylamin aus der tautomeren „Carbodiimidstruktur“ unter HCl-Abspaltung mit Chlorformamidinen, wobei die unbeständige Zwischenstufe **B** entsteht, der theoretisch zwei Cyclisierungsmöglichkeiten offenstehen.



Eine der beiden möglichen Reaktionen ist bevorzugt, da nur eine einheitliche Substanz isoliert werden konnte.

Zur Klärung dieses Problems wird das „Detektorproton“ am C-Atom 5 des Chinazolinsystems herangezogen. Es gelang das Chlorformamidin **11** herzustellen<sup>3)</sup>, das, da die 6-Stellung des Phenylrestes unsubstituiert ist, die Möglichkeit besitzt, mit **8** zum Chinazolinsystem zu cyclisieren.

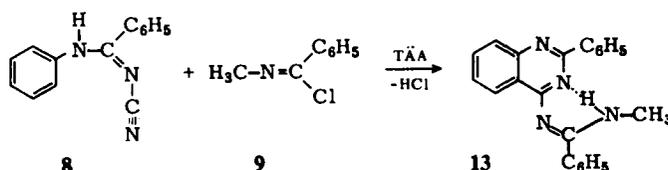
**11****12**

Das C-Atom 5 jedoch ist durch einen Substituenten blockiert, der, falls der Ringschluß nach II erfolgt, das Auftauchen des „Detektordubletts“ verhindern muß. Verläuft die Reaktion nach I, so ist in 5-Stellung des Chinazolinsystems ein Proton vorhanden.

Da im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (60 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS interner Standard) der erhaltenen Verbindung das Signal bei  $\delta = 8.5$  ppm fehlt, ist Struktur **12** als gesichert anzusehen.

Die Protonen des Morpholinrestes absorbieren als Singulett. Dies wurde bei allen in dieser Reihe synthetisierten 2-Morpholinochinazolinen beobachtet. Eine Morpholinogruppe als Teil des Guanidinsystems sollte dagegen als Multipllett erscheinen. Der Ringschluß findet also bevorzugt am Phenylrest des Formamidin-Struktur-

elements statt. Ist dies nicht möglich, so erfolgt, wie schon an **7** gezeigt, die Cyclisierung auch über den *N*-Phenylrest des Benzimididsystems. Ein weiteres Beispiel macht dies deutlich:

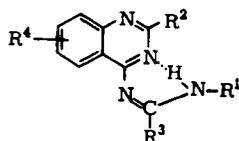


Die beschriebenen Reaktionen sprechen dafür, daß die Cyclisierung unter Einfluß eines Benzimididsystems gegenüber der Cyclisierung unter Beteiligung eines Benzimidazols bevorzugt ist.

### Einfluß der Substituenten auf die Stärke der N—H . . . N-Brückenbindung

Die Effekte werden anhand der Lage der austauschbaren N—H-Signale im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ) untersucht (Tab. 2).

Tab. 2. Vergleich der austauschbaren N—H-Signale im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum



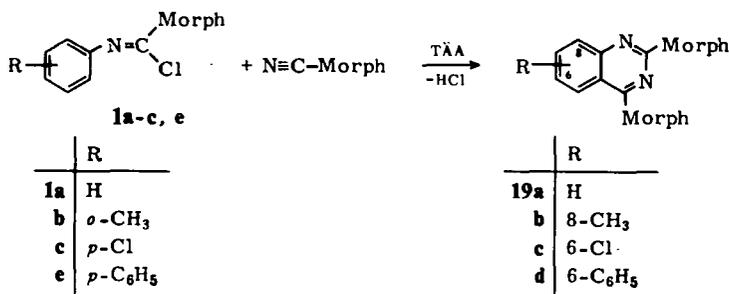
Verb.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	N—H (ppm)
<b>3d</b>	$\alpha$ -Naphthyl	Morph	Morph	Benzo[h]-Anelland	12.4
<b>3a</b>	Phenyl	Morph	Morph	H	11.98
<b>3c</b>	<i>p</i> -Chlorphenyl	Morph	Morph	6-Chlor	11.9
<b>14</b>	Phenyl	Morph	Phenyl	6-Chlor	11.8
<b>15</b>	Phenyl	Morph	Phenyl	Benzo[h]-Anelland	11.7
<b>16</b>	Phenyl	Morph	Phenyl	H	11.8
<b>17</b>	Phenyl	Morph	Phenyl	8-Methyl	11.63
<b>3b</b>	<i>o</i> -Methylphenyl	Morph	Morph	8-Methyl	11.15
<b>5</b>	Benzyl	Morph	Morph	H	10.3
<b>12</b>	Phenyl	Morph	Phenyl	6-Chlor-5,8-dimethyl	9.4
<b>18</b>	Methyl	Morph	Phenyl	8-Methyl	—
<b>7</b>	Phenyl	Phenyl	Phenyl	H	13.42
<b>13</b>	Methyl	Phenyl	Phenyl	H	12.1

Die Stärke der intramolekularen N—H . . . N-Brücke hängt hauptsächlich von den beiden Substituenten R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> ab. Erniedrigt R<sup>1</sup> die Elektronendichte am Stickstoffatom, so wird die N—H-Bindung geschwächt und dadurch die Wasserstoffbrückenbindung verstärkt. Die N—H-Signale im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum werden nach

tieferem Feld verschoben. Eine Ausnahme stellt Verbindung **12** dar. Aufgrund sterischer Hinderung ist die Seitenkette aus der Ebene des Chinazolinsystems herausgedreht. Die intramolekulare N—H···N-Brücke wird dadurch sehr geschwächt. Auffallenderweise führt der Ersatz der 2-Morpholinogruppe durch Phenyl (R<sup>2</sup>) zu einer erheblichen Verstärkung der Wasserstoffbrückenbindung. So findet man bei **7** (R<sup>2</sup> = Phenyl) das N—H-Signal um etwa 1.8 ppm gegenüber der Verbindung **17** (R<sup>2</sup> = Morpholino) nach tieferem Feld verschoben. Die Substituenten R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> üben dagegen nur einen geringen Einfluß auf die Stärke der N—H···N-Brücke aus.

### Reaktion von Chlorformamidinen mit 4-Cyanmorpholin

Die Reaktion von Chlorformamidinen des oben genannten Typs mit sekundären Cyanamiden — z. B. 4-Cyanmorpholin — erfolgt durch nucleophile Substitution des Chloratoms durch den Nitrilstickstoff. Die anschließende Cyclisierung führt zu 2,4-Dimorpholinochinazolinen. Die Struktur wurde durch IR-, NMR- und massenspektroskopische Daten gesichert.



Wir danken dem *Fonds der Chemischen Industrie* und der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für die Förderung unserer Arbeiten, sowie der *Hoechst AG* für Chemikalienspenden.

### Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden im Kupferblock bestimmt und sind nicht korrigiert. — IR-Spektren (KBr): Perkin-Elmer-Geräte 337 und 177; NMR-Spektren (CDCl<sub>3</sub>): Varian HA 100 bzw. EM 360; Massenspektren: Varian MAT SM 1B.

*Allgemeine Darstellungsmethode von N<sup>1</sup>-Aryl-C-morpholino-N<sup>2</sup>-(2-morpholino-4-chinazolinyl)formamidinen 3a—d:* Die Chlorformamidine **1a—d** (10 mmol) werden in 50 ml absol. Dimethoxyäthan (DMÄ) gelöst und die äquivalente Menge Cyanamid zugesetzt. Man fügt trockenes, frisch dest. Triäthylamin (etwa doppelter Überschuß) zu und erhitzt 3 h unter Rückfluß. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches wird das ausgefallene Triäthylaminhydrochlorid abfiltriert und das DMÄ i. Vak. abgezogen. Den Rückstand löst man in Benzol/Essigester (1:4) und reinigt die fluoreszierende Substanz säulenchromatographisch über Kieselgel (7 × 40 cm; Woelm 0.063—0.2 mm). Beim Naphthylderivat **3d** wird der Rückstand mit Methanol versetzt. Es bleibt eine gelbe Substanz ungelöst zurück, die aus Tetrachlorkohlenstoff umkristallisiert wird.

*C-Morpholino-N<sup>2</sup>-(2-morpholino-4-chinazolinyl)-N<sup>1</sup>-phenylformamidin (3a):* Hellgelbe Quader (Benzol/Hexan), Schmp. 162°C, Ausb. 56%.

C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (418.5) Ber. C 66.02 H 6.22 N 20.09 Gef. C 66.19 H 6.11 N 20.09

*N*<sup>2</sup>-(8-Methyl-2-morpholino-4-chinazoliny)-*C*-morpholino-*N*<sup>1</sup>-(*o*-tolyl)formamidin (**3b**): Hellgelbe Quader (Methanol), Schmp. 119°C, Ausb. 45%.

C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (446.5) Ber. C 67.24 H 6.73 N 18.83 Gef. C 67.30 H 6.58 N 18.72

*N*<sup>2</sup>-(6-Chlor-2-morpholino-4-chinazoliny)-*N*<sup>1</sup>-(*p*-chlorphenyl)-*C*-morpholinoformamidin (**3c**): Gelbe Quader (Benzol/Hexan), Schmp. 224°C, Ausb. 45%.

C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (487.4) Ber. C 56.67 H 4.93 Cl 14.59 N 17.24  
Gef. C 56.65 H 4.92 Cl 14.66 N 17.42

*C*-Morpholino-*N*<sup>2</sup>-(2-morpholinobenzo[*h*]chinazolin-4-yl)-*N*<sup>1</sup>-(1-naphthyl)formamidin (**3d**): Hellgelbe Quader (Tetrachlorkohlenstoff), Schmp. 239°C, Ausb. 32%.

C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (518.6) Ber. C 71.88 H 5.84 N 16.22 Gef. C 72.16 H 5.80 N 16.00

*N*<sup>1</sup>-Benzyl-*C*-morpholino-*N*<sup>2</sup>-(2-morpholino-4-chinazoliny)formamidin (**5**): Das Hydrojodid des *C*-Morpholino-*N*-(2-morpholino-4-chinazoliny)thioformimidsäure-methylesters (**4**) (1 g, 2 mmol) wird mit dreifachem Überschuß an Benzylamin (1 g) etwa 5 h in absol. DMÄ unter Rückfluß erhitzt. Man filtriert, zieht das Lösungsmittel ab und versetzt das zurückbleibende Öl mit etwas Wasser, wobei es kristallisiert. Nach erneutem Filtrieren wird aus verd. Methanol umkristallisiert. Farblose Kristalle vom Schmp. 140°C, Ausb. 0.75 g (86%).

C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (432.5) Ber. C 66.73 H 6.53 N 19.45 Gef. C 66.7 H 6.4 N 19.3

*N*<sup>1</sup>-Phenyl-*N*<sup>2</sup>-(2-phenyl-4-chinazoliny)benzamidin (**7**): Zu 2.15 g (10 mmol) *N*-Phenylbenzimidoylchlorid (**6**) in 25 ml absol. DMÄ fügt man die äquivalente Menge Cyanamid in 25 ml absol. DMÄ, versetzt mit Triäthylamin im Überschuß und erhitzt 3 h unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen wird das ausgefallene Triäthylaminhydrochlorid abfiltriert und das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand kann aus Petroläther umkristallisiert werden. Gelbe Kristalle vom Schmp. 150–180°C, sintert ab 125°C. Ausb. 1.1 g (55%).

C<sub>27</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub> (400.5) Ber. C 81.08 H 5.04 N 14.01  
Gef. C 80.84 H 5.03 N 13.82 Mol.-Masse 400.1676 (MS)

*N*<sup>2</sup>-Cyan-*N*<sup>1</sup>-phenylbenzamidin (**8**): 2.15 g (10 mmol) *N*-Phenylbenzimidoylchlorid (**6**) in 50 ml absol. Chloroform werden mit der äquivalenten Menge Cyanamid und Triäthylamin im Überschuß versetzt. Es wird 2 h unter Rückfluß erhitzt, wobei sich die Lösung gelb färbt und eine farblose Substanz ausfällt. Nach dem Abkühlen wird filtriert und der Rückstand mit Chloroform gewaschen. Farblose Kristalle vom Schmp. 231°C, Ausb. 0.95 g (35%).

C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub> (221.3) Ber. C 76.09 H 5.02 N 19.01 Gef. C 76.07 H 4.91 N 19.26

*Methylierung von 8*: Zur Suspension von **8** in absol. Äthanol wird ein Überschuß von Natriummethylat und Methyljodid gegeben. Nach 2stdg. Erhitzen unter Rückfluß versetzt man mit Wasser und filtriert. Der Rückstand wird aus verd. Äthanol umkristallisiert. Blaßgelbe Nadeln vom Schmp. 130°C, Ausb. quantit.

C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub> (235.3) Ber. C 76.67 H 5.58 N 17.88 Gef. C 76.53 H 5.57 N 17.83

*N*<sup>2</sup>-Cyan-*N*<sup>1</sup>-methylbenzamidin (**10**): 3.0 g (21.3 mmol) *N*-Methylbenzimidoylchlorid (**9**) in 50 ml absol. Dioxan werden mit Triäthylamin im Überschuß versetzt. In der Siedehitze tropft man die äquivalente Menge Cyanamid, ebenfalls in absol. Dioxan gelöst, zu. Nach 1 h wird vom ausgefallenen Triäthylaminhydrochlorid abfiltriert und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Der Rückstand wird in Benzol/Essigester (1:4) gelöst und säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (7 × 40 cm; Woelm 0.063–0.2 mm). Schmp. 173°C, Ausb. 0.7 g (21%).

C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub> (159.2) Ber. C 67.90 H 5.69 N 26.39 Gef. C 67.8 H 5.7 N 26.3

Tab. 3. Eigenschaften und Analysen der Verbindungen 12–18

Verb.	Name	Schmp. °C (% Ausb.)	Eigenschaften (umkrist. aus)	Summenformel (Mol.-Masse)	C	H	Cl	N
12	<i>N</i> 2-(6-Chlor-5,8-dimethyl-2-morpholino-4-chinazoliny)- <i>N</i> 1-phenylbenzamidin	171–172 (35)	hellgelbe Kristalle (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /Hexan)	C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> ClN <sub>5</sub> O (472.0)	Ber. 68.7 Gef. 68.8	5.5 5.7	7.4 7.8	14.7 14.7
13	<i>N</i> 1-Methyl- <i>N</i> 2-(2-phenyl-4-chinazoliny)benzamidin	163–164 (46)	farbloße Nadeln (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /Hexan)	C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> (338.3)	Ber. 78.2 Gef. 78.3	5.4 5.4		16.6 16.5
14	<i>N</i> 2-(6-Chlor-2-morpholino-4-chinazoliny)- <i>N</i> 1-phenylbenzamidin	171 (27.5)	gelbe Nadeln (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /Hexan)	C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> ClN <sub>5</sub> O (444.0)	Ber. 67.8 Gef. 68.4	5.0 4.9	8.0 8.5	15.8 16.2
15	<i>N</i> 2-(2-Morpholinobenzo[ <i>h</i> ]chinazolin-4-yl)- <i>N</i> 1-phenylbenzamidin	163 (35)	gelbe Kristalle (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /Hexan)	C <sub>29</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O (459.5)	Ber. 75.89 Gef. 75.47	5.49 5.47		15.26 15.98
16	<i>N</i> 2-(2-morpholino-4-chinazoliny)- <i>N</i> 1-phenylbenzamidin	163–165 (25)	gelbe Kristalle (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /Hexan)	C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> O (409.5)	Ber. 73.4 Gef. 73.4	5.6 5.6		17.1 17.4
17	<i>N</i> 2-(8-Methyl-2-morpholino-4-chinazoliny)- <i>N</i> 1-phenylbenzamidin	144–146 (26)	gelbe Kristalle (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /Hexan)	C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O (423.5)	Ber. 73.8 Gef. 73.5	5.9 6.0		16.5 16.3
18	<i>N</i> 1-Methyl- <i>N</i> 2-(8-methyl-2-morpholino-4-chinazoliny)-benzamidin	163–164 (35)	hellgelbe Quader (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /Hexan)	C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> O (361.4)	Ber. 69.8 Gef. 69.8	6.4 6.4		19.4 19.3

4-[Chlor-N-(4-chlor-2,5-dimethylphenyl)formimidoyl]morpholin (**11**)<sup>3)</sup>: Schmp. 89°C, Ausb. 45%.

IR:  $\nu_{\text{C}=\text{N}}$  1660  $\text{cm}^{-1}$ . — NMR:  $\delta$  = 2.05 ppm (s; 3), 2.3 (s; 3), 3.7 (s; 8), 6.65 (s; 1), 7.15 (s; 1).

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$  (287.2) Ber. C 54.41 H 5.62 Cl 24.71 N 9.76  
Gef. C 54.2 H 5.8 Cl 24.2 N 9.6

*Allgemeine Methode zur Darstellung der Benzamide 12–18:* Zu einer Suspension von 5 mmol *N*<sup>2</sup>-Cyanbenzamidin in absol. DMÄ fügt man die äquivalente Menge des Chlorformamidins, sowie Triäthylamin im Überschuß und erhitzt 3 h unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen filtriert man die Lösung und verdampft das Lösungsmittel. Der Rückstand wird säulenchromatographisch über Kieselgel (Benzol/Essigester 1:4) gereinigt (7 × 40 cm; Woelm 0.063–0.2 mm) (Tab. 3).

*Allgemeine Methode zur Darstellung der 2,4-Dimorpholinochinazoline 19a–d:* 10 mmol des Chlorformamidins werden mit der äquivalenten Menge 4-Cyanmorpholin im Ölbad unter Wasserausschluß auf 100°C erhitzt. Nach etwa 1 h erstarrt das Reaktionsgemisch. Man hält noch 1/2 h auf 100°C, läßt abkühlen und löst die harte Masse in Chloroform. Anschließend wird mit dem vierfachen Überschuß an Triäthylamin versetzt und dann filtriert. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels kann aus Methanol umkristallisiert werden. Die Verbindungen **19a** und **19c** werden säulenchromatographisch (Benzol/Essigester 1:4) erhalten.

**2,4-Dimorpholinochinazolin (19a):** Farblose Nadeln (Methanol), Schmp. 175°C, Ausb. 10%.

IR:  $\nu_{\text{C}=\text{N}}$  1580  $\text{cm}^{-1}$ . — NMR:  $\delta$  = 6.8–7.8 ppm (m; 4), 3.4–3.9 (m; 16).

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$  (300.4) Ber. C 64.00 H 6.66 N 18.66  
Gef. C 64.08 H 6.55 N 18.77 Mol.-Masse 300.1577 (MS)

**8-Methyl-2,4-dimorpholinochinazolin (19b):** Hellgelbe Nadeln (Methanol), Schmp. 159 bis 160°C, Ausb. 55%.

IR:  $\nu_{\text{C}=\text{N}}$  1580  $\text{cm}^{-1}$ . — NMR:  $\delta$  = 6.8–7.5 ppm (m; 3), 3.4–3.9 (m; 16), 2.5 (s; 3).

$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$  (314.4) Ber. C 64.75 H 6.93 N 17.61 Gef. C 64.96 H 7.00 N 17.83

**6-Chlor-2,4-dimorpholinochinazolin (19c):** Farblose Nadeln (Methanol), Schmp. 133 bis 134°C, Ausb. 15%.

IR:  $\nu_{\text{C}=\text{N}}$  1550  $\text{cm}^{-1}$ . — NMR:  $\delta$  = 7.2–7.6 ppm (m; 3), 3.3–3.9 (m; 16).

$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}_2$  (334.9) Ber. C 57.48 H 5.69 Cl 10.48 N 16.76  
Gef. C 57.43 H 5.60 Cl 10.84 N 16.89

**2,4-Dimorpholino-6-phenylchinazolin (19d):** Hellgelbe Nadeln (Methanol), Schmp. 168°C, Ausb. 20%.

IR:  $\nu_{\text{C}=\text{N}}$  1550  $\text{cm}^{-1}$ . — NMR:  $\delta$  = 7.1–7.8 ppm (m; 8), 3.5–3.9 (m; 16).

$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$  (376.4) Ber. C 70.21 H 6.38 N 14.89 Gef. C 69.90 H 6.44 N 15.13