

## Cyclisierungsprodukte aus *N*-arylsubstituierten Propiolamidinen

Walter Ried\* und Horst Winkler<sup>1)</sup>

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

Eingegangen am 3. April 1978

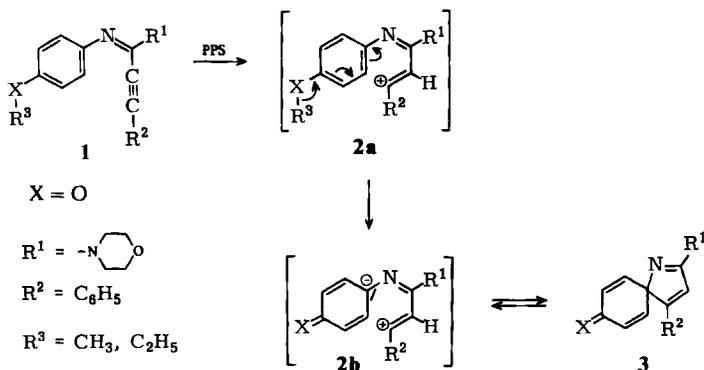
Die Chlorformamidine **4a–c** reagieren mit Lithium-phenylacetylid zu den Propiolamidinen **5a–c**. **5a** bzw. **5b** cyclisieren in Polyphosphorsäure (PPS) zu den 2-Aminoquinolinen **6** bzw. **7** und **8**, während **5c** als einziges Produkt die Spiroverbindung **9** ergibt.

### Cyclic Substances from *N*-Aryl-substituted Propiolamidines

The chloroformamidines **4a–c** react with lithium phenylacetylides to form the propiolamidines **5a–c**. **5a** and **5b** cyclize upon treatment with polyphosphoric acid to give the 2-aminoquinolines **6** and **7, 8**, respectively; **5c** yields only the spiro compound **9**.

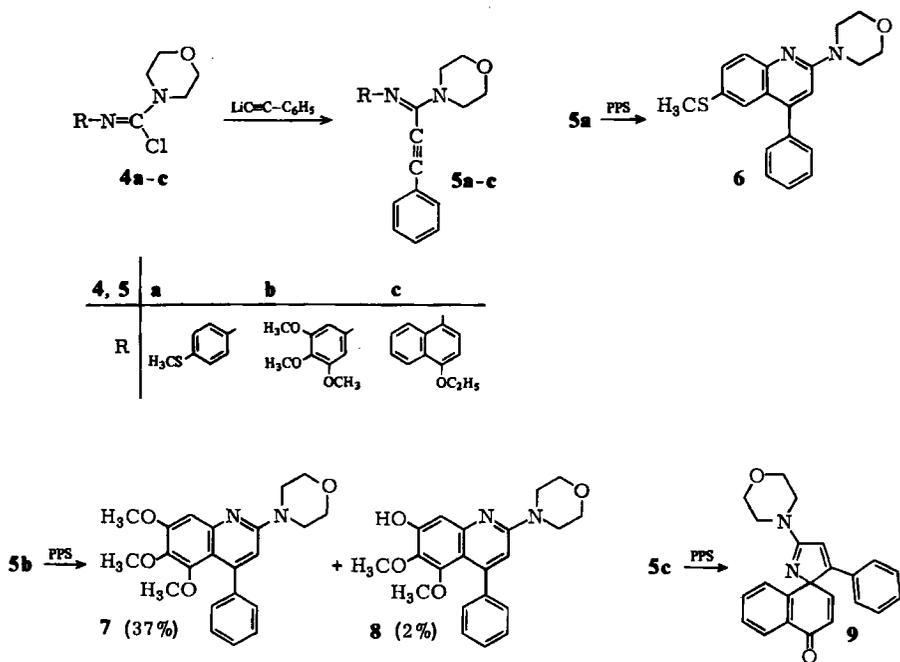
Wie schon Ried und Schweitzer<sup>2)</sup> zeigten, entstehen bei der Cyclisierung von Propiolamidinen in Polyphosphorsäure (PPS) je nach Substitutionsmuster neben den zu erwartenden 2-Aminoquinolinen auch Spiroverbindungen.

Eine Spiroverbindung kann sich dabei immer nur dann bilden, wenn die Position 1 am Phenylkern durch eine *para*-ständige Gruppe (+M-Effekt) genügend für einen elektrophilen Angriff der protonierten Acetylengruppe aktiviert wird (**2a** und b).

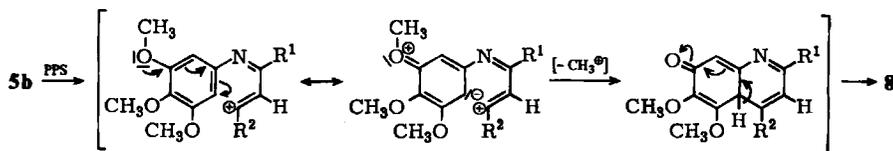


Wir fanden nun, daß bei der Verbindung **5a** der +M-Effekt der SCH<sub>3</sub>-Gruppe nicht ausreicht, es bildet sich nur das 2-Aminoquinolin **6**.

Bei **5b** sind die Gründe für die ausschließliche Bildung von 2-Aminoquinolinen anderer Natur. Durch die *ortho*- und *para*-dirigierende Wirkung der Methoxy-Gruppen in 3- und 5-Stellung am Phenylkern werden die Positionen 2 und 6 stärker für einen elektrophilen Angriff aktiviert als Position 1 (s. Schema 1).



Schema 1



Für den postulierten Reaktionsverlauf spricht die neben **7** in sehr geringen Mengen (2%) anfallende Verbindung **8**.

Die Konstitutionen der entstandenen Verbindungen wurden anhand ihrer IR- und NMR-Spektren gesichert. Für die 2-Aminoquinoline **6–8** erscheint im IR-Spektrum das für die Valenzschwingungen der konjugierten C=C–N=C-Doppelbindungen charakteristische Bandenpaar im Bereich zwischen 1550 und 1600  $\text{cm}^{-1}$ .

Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ist das 3-H-Signal bei  $\delta = 6.8$  bzw. 6.5 für 2-Aminoquinoline signifikant. Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **8** fehlt gegenüber jenem von **7** das Resonanzsignal einer  $\text{CH}_3$ -Gruppe. Dafür erscheint bei  $\delta = 5.6$  ein neues Signal, dessen Integration, Lage sowie Austauschbarkeit gegen Deuterium auf ein OH-Proton schließen läßt. Damit bleibt aber noch die Frage offen, an welcher Position sich die OH-Gruppe befindet.

Aufgrund von Vergleichsspektren substituierter 2-Aminoquinoline<sup>3)</sup> ordnen wir das Resonanzsignal bei  $\delta = 3.8$  der  $\text{CH}_3\text{O}$ -Gruppe in Position 2 zu, das zu hohem Feld verschobene Signal bei  $\delta = 3.2$  der zum Phenylkern nachbarstündigen  $\text{CH}_3\text{O}$ -Gruppe in Stellung 5. Demnach muß sich die Hydroxylgruppe in Position 7 befinden, im Einklang mit dem Mechanismus in Schema 1, der eine Entmethylierung der  $\text{CH}_3\text{O}$ -Gruppe in Stellung 7 vorsieht.

Bei der Cyclisierung von **5c** wird die Spiroverbindung **9** als einziges Produkt erhalten. Bei dieser Verbindung wird zusätzlich zu der starken Aktivierung der Position 1 durch die *para*-Ethoxy-Gruppe eine *ortho*-Position durch den anellierten Benzolring blockiert. Dadurch kommt es nicht mehr zur Bildung eines 2-Aminochinolins, wie es beim analogen Phenylderivat noch in 10proz. Ausbeute der Fall ist<sup>3)</sup>. Im Gegensatz zu den 2-Aminochinolinen tritt im IR-Spektrum von **9** bei  $1660\text{ cm}^{-1}$  eine intensive Bande auf, die für  $\alpha,\beta;\alpha',\beta'$ -ungesättigte Ketone charakteristisch ist.

Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **9** fehlen die Signale der  $\text{OC}_2\text{H}_5$ -Gruppe. Das Signal der Protonen in 6- und 7-Stellung des Naphthalinteils erscheint bei  $\delta = 6,4$ , während das Proton 3 ein Singulett bei  $\delta = 7$  verursacht. Um sicher zu gehen, daß es sich bei der isolierten Verbindung um eine Spiroverbindung handelt, wurde ein  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum aufgenommen.

Im „off-Resonance“-Spektrum beobachtet man sieben Singulett für quartäre C-Atome. Das  $^{13}\text{C}$ -Resonanzsignal der konjugierten  $\text{C}=\text{O}$ -Gruppe erscheint bei  $\delta = 185,7$ . Die Singulett der anderen quartären C-Atome erscheinen bei höherem Feld. Am weitesten hochfeldverschoben erscheint das Signal des Spiro-C-Atoms bei  $\delta = 75,5$  (direkt neben dem höchsten Signal von  $\text{CDCl}_3$ ). Damit ist bewiesen, daß bei der Cyclisierung von **5c** die Spiroverbindung **9** gebildet wird.

Wir danken dem *Fonds der Chemischen Industrie* und der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* (IR-Gitterspektrograph und  $^{13}\text{C-NMR}$ -Gerät) für die Unterstützung der Arbeit, der *Hoechst AG* für Chemikalienspenden.

## Experimenteller Teil

IR-Spektren (KBr-Preßlinge): Gitterspektrograph 177 von Perkin-Elmer. —  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrn ( $\text{CDCl}_3$ , TMS innerer Standard): Varian EM-360. —  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrn: Bruker HX-90 (22.63 MHz). — Elementaranalysen: Elemental Analyzer 1104 von Carlo Erba. — Schmelzpunkte: gasbeheizter Kupferblock, unkorrigiert.

*Darstellung der Chlorformamidine 4a–c:* Unter Inertgas-Atmosphäre wird der Harnstoff und ein 30proz. Überschuß an Triphenylphosphan in absol. Acetonitril suspendiert. Nach Abkühlen auf  $10^\circ\text{C}$  fügt man eine dem Harnstoff äquimolare Menge  $\text{CCl}_4$  zu und läßt über Nacht bzw. solange, bis sich eine klare, gelbe Lösung bildet, rühren. Nach Abdampfen des Acetonitrils i. Vak. erhält man eine gelbe, ölig-feste Masse. Das Chlorformamidin wird mit trockenem Ether extrahiert. Wegen der extremen Hydrolyseempfindlichkeit der Chlorformamidine ist es wichtig, auch bei der Aufarbeitung absolut wasserfrei zu arbeiten. Dafür haben sich Schlenk-Apparaturen bewährt, wodurch die Inertgas-Atmosphäre bei allen Manipulationen aufrecht erhalten werden kann. Die Chlorformamidine fallen als farblose, kristalline Substanzen an, die sich bei beginnender Hydrolyse gelb verfärben. Die Abweichungen der gefundenen CHN-Werte von den berechneten sind auf die leichte Hydrolysierbarkeit zurückzuführen (Tab. 1).

Tab. 1. Dargestellte Chlorformamidine **4** (farblose Nadeln aus n-Hexan)

	-formimidoylchlorid	Schmp. (Ausb.)	Summenformel (Molmasse)	Analyse		
				C	H	N
<b>4a</b>	<i>N</i> -[4-(Methylthio)phenyl]- <i>C</i> -morpholino-	$70^\circ\text{C}$ (25%)	$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{OS}$ (270.8)	Ber. 53.23 Gef. 54.22	5.58 5.30	10.35 9.55
<b>4b</b>	<i>C</i> -Morpholino- <i>N</i> -(3,4,5-trimethoxyphenyl)-	$79^\circ\text{C}$ (43%)	$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_4$ (314.8)	Ber. 53.42 Gef. 54.27	6.08 6.10	8.90 8.80
<b>4c</b>	<i>N</i> -(4-Ethoxy-1-naphthyl)- <i>C</i> -morpholino-	$103^\circ\text{C}$ (54%)	$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_2$ (318.8)	Ber. 64.05 Gef. 65.78	6.01 5.90	8.79 7.97

*Darstellung der Propiolamide 5a–c:* Zu einer dem Chlorformamidin 4 äquimolaren Lithiumamid-Suspension in absol. Dioxan gibt man Phenylacetylen in 20proz. molarem Überschuß. Es wird bei 60°C bis zum Ende der NH<sub>3</sub>-Entwicklung nachgerührt. Nach 3–4stündigem Kochen unter Rückfluß läßt man die Salzlösung abkühlen und tropft bei Raumtemp. das in absol. 1,2-Dimethoxyethan (DME) gelöste Chlorformamidin zu, wobei Erwärmung und Gelbfärbung der Lösung die einsetzende Reaktion anzeigen. Man läßt 3–4 h nachrühren, filtriert von gebildetem Lithiumchlorid ab, verdampft das Lösungsmittelgemisch i. Vak., löst den Rückstand in Benzol und trennt von unlöslichen schmierigen Anteilen. Nicht umgesetztes Phenylacetylen und gebildetes Styrol werden durch mehrmaliges Eindampfen der benzolischen Lösung im Rotationsverdampfer i. Wasserstrahlvak. abgetrennt. Die Propiolamide fallen als dunkelgelbe Öle an, die in wäßrigem Methanol nach Anreiben und tagelangem Aufbewahren im Kühlschrank kristallisieren. Mehrmaliges Umkristallisieren aus Methanol ergibt intensiv gelbe Nadeln (Tab. 2).

Tab. 2. Dargestellte Propiolamide 5 (Kristalle aus Ethanol)

	-phenylpropiolimidmorpholid	Schmp. (Ausb.) <sup>a)</sup>	Kristallform	Summenformel (Molmasse)	Analyse		
					C	H	N
<b>5a</b>	<i>N</i> -[4-(Methylthio)-phenyl]-	83°C (32%)	gelbe Nadeln	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> OS (336.5)	Ber. 71.39	5.99	8.33
					Gef. 71.66	5.91	8.24
<b>5b</b>	<i>N</i> -(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-	126°C (29%)	hellgelbe Nadeln	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (380.4)	Ber. 69.46	6.36	7.36
					Gef. 69.28	6.43	7.40
<b>5c</b>	<i>N</i> -(4-Ethoxy-1-naphthyl)-	75°C (22%)	gelbe, kurze Nadeln	C <sub>25</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (384.5)	Ber. 78.10	6.29	7.59
					Gef. 78.24	6.23	7.69

<sup>a)</sup> Bezogen auf eingesetztes Chlorformamidin.

Setzt man an Stelle der reinen Chlorformamide die Etherextrakte der Chlorformamidinlösung ein, so kann eine erhebliche Ausbeutesteigerung – in bezug auf den eingesetzten Harnstoff – erreicht werden (Tab. 3). Das dabei in den ölig anfallenden Propiolamiden als Verunreinigung vorhandene Triphenylphosphanoxid fällt beim Einengen der benzolischen Lösung im Rotationsverdampfer teilweise aus und kann abfiltriert werden. Vollständig entfernt wird es durch Filtrieren über Kieselgel.

Tab. 3. Ausbeutverbesserung bei der Propiolamidin-Synthese

Verbindung	Ausb. (bezogen auf eingesetzten Harnstoff)	
	a)	b)
<b>5a</b>	15%	63%
<b>5b</b>	8%	39%
<b>5c</b>	12%	27%

<sup>a)</sup> Ausbeute bei Verwendung des gereinigten Chlorformamidins.

<sup>b)</sup> Ausbeute bei Verwendung des Etherextraktes.

*Cyclisierung der Propiolamide 5 in PPS:* Das Propiolamidin wird portionsweise in die 10fache Gewichtsmenge Polyphosphorsäure (PPS) eingerührt, die zuvor auf etwa 10°C über den Schmp. des Propiolamidins erhitzt wurde. Die Cyclisierungsreaktion läßt sich dünnschichtchromatographisch verfolgen und ist nach 2–3h beendet. Die 2-Aminochinoline 6–8 erzeugen bei annähernd gleichen R<sub>F</sub>-Werten wie die Propiolamide unter der UV-Lampe (254 nm) eine blaue

Fluoreszenz, wogegen die Spiroverbindung **9** nicht fluoresziert und einen viel kleineren  $R_F$ -Wert besitzt (Benzol/Essigester 1:4).

Die noch warme Reaktionslösung wird mit Wasser versetzt, im Eisbad mit 2 N NaOH neutralisiert, die Cyclisierungsprodukte werden mit Ether extrahiert und die vereinigten Etherphasen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach Entfernen des Ethers im Rotationsverdampfer i. Vak. wird der Rückstand mit wenig Ethanol aufgenommen und im Kühlschrank durch Anreiben zur Kristallisation gebracht. **7** und **8** werden säulenchromatographisch über Kieselgel (Woelm 0.05 mm; Benzol/Essigester 1:2) getrennt, wobei **7** als erste und **8** als zweite Fraktion erhalten wird. Beide Substanzen zeigen bei 254 nm blaue Fluoreszenz. Die 2-Aminochinoline werden nach Umkristallisieren aus Ethanol als braune Nadeln, die Spiroverbindung in Form von weißen, trüben Prismen erhalten (Tab. 4).

Tab. 4. Erhaltene Cyclisierungsprodukte 6–9 (Kristalle aus Ethanol)

	Name	Schmp. (Ausb.)	Kristall- form	Summenformel (Molmasse)	Analyse		
					C	H	N
6	6-Methylthio-2-morpholino-4-phenylchinolin	94°C (45%)	braune Nadeln	$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{OS}$ (336.5)	Ber. 71.39 Gef. 71.70	5.99 6.12	8.33 8.51
7	5,6,7-Trimethoxy-2-morpholino-4-phenylchinolin	113°C (37%)	braune Nadeln	$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$ (380.4)	Ber. 69.46 Gef. 69.42	6.36 6.35	7.36 7.23
8	5,6-Dimethoxy-2-morpholino-4-phenyl-7-chinolinol	186°C (2%)	braune Nadeln	$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ (366.4)	Ber. 68.84 Gef. 68.49	6.05 6.12	7.64 7.68
9	5'-Morpholino-3'-phenylspiro[naphthalin-1(4H),2'-[2H]pyrrol]-4-on	202°C (60%)	weiße, trübe Prismen	$\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ (356.4)	Ber. 77.51 Gef. 77.69	5.66 5.57	7.86 8.10

## Literatur

- <sup>1)</sup> H. Winkler, Teil der Diplomarbeit, Univ. Frankfurt 1977.
- <sup>2)</sup> W. Ried und R. Schweitzer, Chem. Ber. **109**, 1643 (1976).
- <sup>3)</sup> R. Schweitzer, Dissertation, Univ. Frankfurt 1976.