

Synthesen von Heterocyclen, 89. Mitt.

Über Reaktionen des Isatosäureanhydrids mit Harnstoff- und Thioharnstoff-Derivaten

Von

Th. Kappe, W. Steiger und E. Ziegler

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Graz

(Eingegangen am 15. November 1966)

Isatosäureanhydrid (**1**) reagiert beim Verschmelzen mit Harnstoffen bzw. Thioharnstoffen zu Derivaten des Tetrahydrochinazolins (**2** und **3**). Die Umsetzung kann auch in siedendem *DMF* durchgeführt werden.

Isatoic anhydride (**1**) reacts with urea or thiourea yielding derivatives of tetrahydroquinazoline (**2** and **3**). The reaction proceeds with good yields if the components are heated together without any solvent or in refluxing *DMF*.

Auf Grund einiger Arbeiten mit Salicylsäurechlorid haben wir uns die Frage gestellt, ob es gelingt, Isatosäureanhydrid (**1**) nach Abspaltung von CO_2 als 1,4-Dipol an $\text{C}=\text{N}$ -Doppelbindungen zu addieren. *Staiger* und Mitarb.¹ konnten eine Reaktion zwischen **1** und Azomethinen bzw. Isocyanaten und Isothiocyanaten beobachten, die zu Derivaten des Tetrahydrochinazolins führte. Auch Benzoxazol², das eine in den Ring eingebaute $\text{C}=\text{N}$ -Doppelbindung aufweist, reagiert in diesem Sinne.

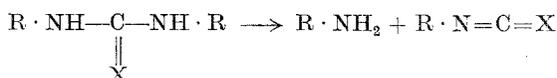
Um Anhaltspunkte über den Reaktionsmechanismus dieser 1,4-Cycloaddition zu bekommen, haben wir Harnstoff- und Thioharnstoff-Derivate in ihrem Verhalten gegenüber **1** untersucht. Bei der Umsetzung von symmetrisch gebauten Verbindungen dieser Art mit **1** bilden sich — so wie bei den Versuchen nach *Staiger*¹ mit Isocyanaten bzw. Isothiocyanaten — Tetrahydrochinazoline vom Typ **2** und **3**.

¹ R. P. *Staiger*, C. L. *Moyer* und G. R. *Pitcher*, J. Chem. Eng. Data **8**, 454 (1963).

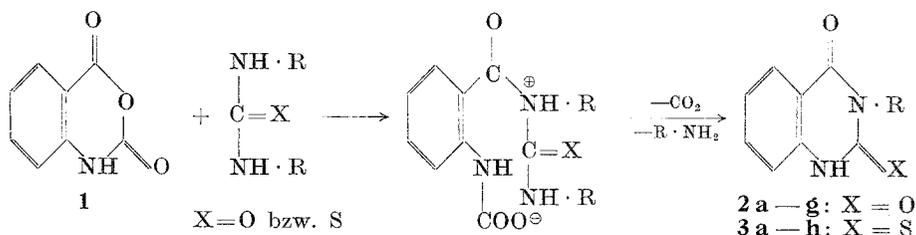
² E. *Ziegler*, Th. *Kappe* und W. *Steiger*, Z. Naturforschg. **20b**, 812 (1965).

Im Falle der Harnstoff- und Thioharnstoff-Derivate sind nun zwei Möglichkeiten des Reaktionsablaufes in Betracht zu ziehen:

1. Es ist naheliegend anzunehmen, daß vorerst ein Zerfall dieser Verbindungen im Sinne folgender Gleichung eintritt und eine Weiterreaktion der entstehenden Isocyanate bzw. Isothiocyanate, wie sie *Staiger*¹ beschreibt, erfolgt.



2. Der erste Schritt könnte jedoch auch in der Acylierung des Harnstoffs bestehen, welcher Vorgang einen Ringschluß unter gleichzeitiger Abspaltung des Amins und von CO₂ zur Folge hätte.



Für den letzteren Reaktionsmechanismus spricht die Tatsache, daß beim Verschmelzen von **1** mit Isocyanaten¹ nur 30 bis 60% d. Th., mit Harnstoffen hingegen 70 bis 90% d. Th. an **2** entstehen. Ähnlich liegen die Dinge bei Umsetzungen in siedendem Dimethylformamid (*DMF*). So reagiert Isatosäureanhydrid (**1**) mit Phenylisothiocyanat bzw. mit *N,N'*-Diphenylthioharnstoff innerhalb von 10 Min. in 37- bzw. 54proz. Ausbeute zu 3-Phenyl-2-thiono-4-oxo-tetrahydrochinazolin (**3f**). Nach 30 Min. beträgt das Ausbeuteverhältnis 40 zu 55%, nach 120 Min. 40 zu 60% d. Th.

Komplizierter verlaufen die Umsetzungen beim Einsatz *N,N'*-unsymm. disubstituierter Derivate des Harnstoffs oder Thioharnstoffs, denn hier entstehen jeweils zwei verschiedene Chinazoline nebeneinander. Auch in diesen Fällen wird vorerst eine Acylierung an den nun nicht mehr gleichwertigen Stickstoffatomen erfolgen. Aus diesem Umstand erklärt sich zwangsweise die Entstehung zweier Chinazoline, wobei noch ein Gemisch zweier Amine anfallen muß.

Der Zerfall eines z. B. unsymm. gebauten Thioharnstoffs zu zwei verschiedenartigen Isothiocyanaten ist jedoch nicht anzunehmen, da in der Schmelze Isothiocyanate IR-spektroskopisch auch nicht in Spuren nachweisbar sind. Allerdings ist ein solcher Zerfall prinzipiell möglich, wenn die Zersetzung durch Metall-Katalysatoren³ induziert wird.

³ *H. Binder, Mh. 98, im Druck (1967).*

Für die Bildung eines Chinazolin-Gemisches muß allerdings noch eine andere Möglichkeit des Reaktionsablaufes in Betracht gezogen werden. Es ist nämlich bekannt, daß beim Erhitzen N,N'-unsymm. disubstituierter Thioharnstoffe eine teilweise Umwandlung in symm. gebaute Thioharnstoffe erfolgt.

Tabelle 1. 2,4-Dioxo-tetrahydrochinazoline

Harnstoff (Ausgangsmaterial)		2,4-Dioxo-tetrahydrochinazolin					
R ₁	R ₂	Nr.	Substit. in 3-Stellg.	Meth.	Ausb., % d.Th.	Schmp., °C	Formel
H	H	2a	H	A	92	350 ^a	C ₈ H ₆ N ₂ O ₂
Methyl	Methyl	2b	Methyl	A	71	230—232 ^b	C ₉ H ₈ N ₂ O ₂
<i>n</i> -Butyl	<i>n</i> -Butyl	2c	<i>n</i> -Butyl	A	76	155—157 ^c	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₂
Cyclohexyl	Cyclohexyl	2d	Cyclohexyl	A	70	270—271 ^d	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₂
Benzyl	Benzyl	2e	Benzyl	A	88	226—228 ^d	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O ₂
Phenyl	Phenyl	2f	Phenyl	B	75	281—283 ^c	C ₁₄ H ₁₀ N ₂ O ₂
Äthyl	H	2g	Äthyl	A	37	195—197 ^e	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O ₂
			H	A	42	350 ^a	C ₈ H ₆ N ₂ O ₂
Phenyl	H	2f	Phenyl	A	43	281—283 ^c	C ₁₄ H ₁₀ N ₂ O ₂
		2a	H	A	47	350 ^a	C ₈ H ₆ N ₂ O ₂
<i>n</i> -Butyl	Phenyl	2c	<i>n</i> -Butyl	A	34	155—157 ^c	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₂
		2f	Phenyl	A	42	281—283 ^c	C ₁₄ H ₁₀ N ₂ O ₂

^a P. Grieff, Ber. deutsch. chem. Ges. **2**, 418 (1869).

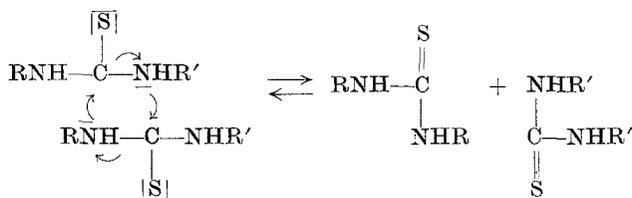
^b W. Abt, J. prakt. Chem. [2] **39**, 147 (1889).

^c B. Taub und J. B. Hine, J. org. Chem. **26**, 5238 (1961).

^d R. P. Steiger und E. C. Wagner, J. org. Chem. **18**, 1427 (1953).

^e F. S. Spring und J. C. Woods, J. Chem. Soc. [London] **1945**, 625.

Bognar und Mitarbeiter⁴ nehmen vorerst einen Zerfall in Isothiocyanate und Amine an, welchem eine Rekombination zu den symm. gebauten Derivaten folgen soll. Da aber, wie schon erwähnt, die Entstehung von Isothiocyanaten in der Schmelze nicht nachweisbar ist, schlagen wir für diese Umwandlung, die übrigens umkehrbar ist, folgenden Mechanismus vor:



⁴ R. Bognar, I. Farkas und J. Bekesi, Acta Chim. Acad. Sci. Hung. **4**, 335 (1954).

Es läßt sich nämlich dünnschichtchromatographisch (Kieselgel G, Benzol—Essigester 8 : 2) nachweisen, daß N-Cyclohexyl-N'-*n*-butylthioharnstoff innerhalb von 5 Min. bei 120° neben dem Ausgangsprodukt noch N,N'-Dicyclohexyl- und N,N'-Di-*n*-butyl-thioharnstoff gibt. Aus dem

Tabelle 2. 2-Thiono-4-oxo-tetrahydrochinazoline

Thioharnstoff (Ausgangsmaterial)		Produkt (2-Thiono-4-oxo-tetrahydrochinazolin)					
R ₁	R ₂	Nr.	Substit. in 3-Stellg.	Meth.	Ausb., % d.Th.	Schmp., °C	Formel
H	H	3a	H	B	50	281—282 ^b	C ₈ H ₆ N ₂ OS
Äthyl	Äthyl	3b	Äthyl	A	32	244—247 ^a	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ OS
<i>n</i> -Butyl	<i>n</i> -Butyl	3c	<i>n</i> -Butyl	A	65	171—172 ^a	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ OS
Cyclohexyl	Cyclohexyl	3d	Cyclohexyl	B	58	270—271 ^a	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ OS
Benzyl	Benzyl	3e	Benzyl	A	95	253—255 ^c	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ OS
Phenyl	Phenyl	3f	Phenyl	A	60	305—308 ^d	C ₁₄ H ₁₀ N ₂ OS
<i>o</i> -Tolyl	<i>o</i> -Tolyl	3g	<i>o</i> -Tolyl	A	67	253—255 ^c	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ OS
<i>p</i> -Tolyl	<i>p</i> -Tolyl	3h	<i>p</i> -Tolyl	B	48	310—312 ^f	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ OS
Äthyl	Phenyl	3b	Äthyl	A	25	244—247 ^a	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ OS
		3f	Phenyl	A	20	305—308 ^d	C ₁₄ H ₁₀ N ₂ OS
<i>n</i> -Butyl	Phenyl	3c	<i>n</i> -Butyl	A	22	171—172 ^a	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ OS
		3f	Phenyl	A	29	305—308 ^d	C ₁₄ H ₁₀ N ₂ OS
Benzyl	Phenyl	3e	Benzyl	B	32	253—255 ^c	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ OS
		3f	Phenyl	B	24	305—308 ^d	C ₁₄ H ₁₀ N ₂ OS
Phenyl	H	3f	Phenyl	A	54	305—308 ^d	C ₁₄ H ₁₀ N ₂ OS
		3a	H	A	0g		C ₈ H ₆ N ₂ OS
<i>o</i> -Tolyl	H	3g	<i>o</i> -Tolyl	A	38	253—255 ^c	C ₁₅ H ₁₂ ON ₂ S
		3a	H	A	0g		C ₈ H ₆ N ₂ OS

^a Analyse s. exper. Teil; die Schmp. der übrigen schon bekannten Verbindungen stimmten mit den Angaben der Lit. ^{b-f} sehr gut überein.

^b *H. Rupe*, Ber. dtsh. chem. Ges. **30**, 1098 (1897).

^c *C. Parkanyi* und *A. Vystřcil*, Chem. Listy **50**, 106 (1956).

^d *Br. Pawlewski*, Ber. dtsh. chem. Ges. **38**, 131 (1905).

^e *Br. Pawlewski*, Ber. dtsh. chem. Ges. **39**, 1735 (1906).

^f *T. N. Ghosh*, J. Indian Chem. Soc. **7**, 981 (1930).

^g **3a** ist auch dünnschichtchromatographisch nicht nachzuweisen.

Gemisch der symm. Thioharnstoffe entsteht analog als 3. Komponente wieder zum Teil N-Cyclohexyl-N'-*n*-butylthioharnstoff.

Da diese reversible Umlagerung etwa bei denselben Temperaturen wie die Acylierung der Harnstoff- und Thioharnstoff-Derivate durch **1** einsetzt, ist zu vermuten, daß alle im Gleichgewicht befindlichen Stoffe gleichzeitig reagieren.

Die vorliegende Arbeit wurde mit Unterstützung der *J. R. Geigy AG*, Basel, durchgeführt, wofür wir danken.

Experimenteller Teil

1. Methode A

Isatosäureanhydrid (**1**) und der entsprechende Harnstoff bzw. Thioharnstoff werden vermischt und bis zur lebhaften CO₂-Entwicklung erhitzt (etwa 150—190°). Nach Beendigung der Gasentwicklung wird sodann binnen 20 Min. die Temp. um 15—20° gesteigert. Die erstarrte Schmelze wird zerrieben und aus Methanol bzw. Äthanol unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert.

2. Methode B

Isatosäureanhydrid (**1**) und der jeweilige Harnstoff bzw. Thioharnstoff werden in *DMF* 8 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels reibt man mit wenig Methanol an, und filtriert und kristallisiert aus Methanol oder Äthanol um.

3. 3-Äthyl-2-thiono-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin (**3b**)

C₁₀H₁₀N₂OS. Ber. S 15,55. Gef. S 15,29.

4. 3-n-Butyl-2-thiono-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin (**3c**)

C₁₂H₁₄N₂OS. Ber. S 13,69. Gef. S 13,21.

5. 3-Cyclohexyl-2-thiono-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin (**3d**)

C₁₄H₁₆N₂OS. Ber. S 12,02. Gef. S 11,84.