

## Synthesen von Heterocyclen, 114. Mitt.:

Über Reaktionen von Isatosäureanhydrid mit Isothioharnstoffen, Carbodiimiden und Cyanamiden

Von

**E. Ziegler, W. Steiger und Th. Kappe**

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie  
der Universität Graz

(Eingegangen am 27. März 1968)

S-Äthyl-N,N'-disubst. bzw. -Arylmonosubst. Isothioharnstoffe reagieren mit Isatosäureanhydrid (**1**) über die jeweiligen N-Acylderivate zu Abkömmlingen des Chinazolinons. Auch Carbodiimide und Cyanamide können mit **1** umgesetzt werden, wobei die gleichen Endprodukte in merklich geringeren Ausbeuten anfallen. Aus dieser Tatsache wird auf den Reaktionsmechanismus geschlossen.

S-Ethyl-N,N'-disubstituted or N-aryl-monosubstituted isothioureas react with isatoic anhydride (**1**) via the corresponding N-acyl compounds yielding derivatives of quinazoline. Carbodiimides and cyanamides react with **1** giving the same compounds in much lower yield. The mechanism of these reactions is discussed in detail.

In einer vorhergehenden Mitteilung<sup>1</sup> ist gezeigt worden, daß sich Isatosäureanhydrid (**1**) unter Abgabe von CO<sub>2</sub> mit Harnstoff- bzw. Thioharnstoff-Derivaten zu Abkömmlingen des 2,4-Dioxo- bzw. 2-Thiono-4-oxo-tetrahydrochinazolins umsetzen läßt. Solche Chinazoline können, allerdings nur in mäßiger Ausbeute, auch aus **1** und Isocyanaten bzw. Isothiocyanaten<sup>2</sup> erhalten werden.

Wir haben nun das Verhalten weiterer Kohlensäurederivate gegenüber **1** untersucht und u. a. gefunden, daß bei der Umsetzung von Isato-

<sup>1</sup> Th. Kappe, W. Steiger und E. Ziegler, Mh. Chem. **98**, 214 (1967).

<sup>2</sup> R. P. Staiger, C. L. Moyer und G. R. Pitcher, J. Chem. Engng. Data **8**, 454 (1963).

säureanhydrid (1) mit verschiedenen *S*-Äthyl-*N,N'*-disubst. Isothioharnstoffen, in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen, zwei Typen von Verbindungen entstehen. Arbeitet man in siedendem,  $\text{H}_2\text{O}$ -haltigem *DMF*, so können 3-subst. Tetrahydro-2,4-chinazolin-dione **2 a—e** (s. Tab. 1) isoliert werden, die sich, wie schon erwähnt, auch aus **1** und Harnstoffen<sup>1</sup> bilden. Werden jedoch die Isothioharnstoffe trocken mit **1** erhitzt, so erhält man die 2-Arylamino-3-aryl-3,4-dihydro-4-chinazolinone **3 a—d** (s. Tab. 2). Letztere entstehen, wie wir feststellen konnten, in schlechterer Ausbeute auch aus **1** und Carbodiimiden (s. Tab. 2).

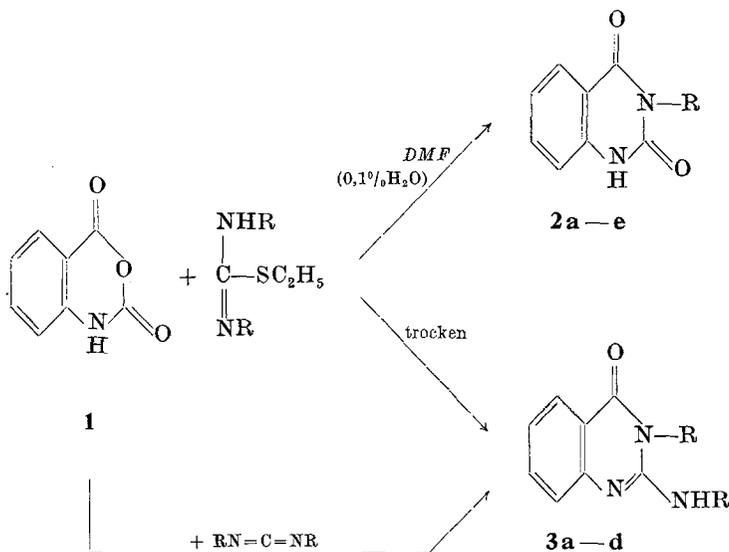


Tabelle 1. 1,2,3,4-Tetrahydro-2,4-chinazolin-dione aus Isothioharnstoffen

Nr.	R	Meth. <sup>a</sup>	Ausb., % d.Th.	Schmp., °C
<b>2a</b>	Cyclohexyl	B	65	271—272 <sup>b</sup>
<b>2b</b>	Benzyl	B	61	225—227 <sup>b</sup>
<b>2c</b>	Phenyl	B	65	281—283 <sup>c</sup>
<b>2d</b>	<i>o</i> -Tolyl	B	85	253—254 <sup>d</sup>
<b>2e</b>	<i>p</i> -Tolyl	B	79	259—260 <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Methode B: in *DMF* (0,1%  $\text{H}_2\text{O}$ ); die Schmelzpunkte stimmen mit den Angaben der Literatur <sup>b-d</sup> sehr gut überein.

<sup>b</sup> R. P. Staiger und E. C. Wagner, *J. Org. Chem.* **18**, 1427 (1953).

<sup>c</sup> H. McCoy, *J. Amer. Chem. Soc.* **21**, 146 (1899).

<sup>d</sup> F. Kunkell, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **38**, 1213 (1905).

Tabelle 2. 2-Arylamino-3-aryl-3,4-dihydro-4-chinazolinone nach Methode A<sup>a</sup>

Isothioharnstoffe bzw. Carbodiimide R =	Nr.	Endprodukte		Schmp., °C
		Ausb. aus <b>1</b> + Isothio- harnstoffen, % d. Th.	Carbo- diimiden, % d. Th.	
Phenyl	<b>3a</b>	85	55	162—163 <sup>b</sup>
o-Tolyl	<b>3b</b>	80	49	158—159 <sup>b</sup>
p-Tolyl	<b>3c</b>	85	48	148—149 <sup>b</sup>
p-Chlorphenyl	<b>3d</b>	—	65	160—161 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Methode A: trockenes Erhitzen der Komponenten; die Schmelzpunkte stimmen mit den Angaben der Literatur<sup>b</sup> sehr gut überein.

<sup>b</sup> J. F. Deck und F. B. Dains, J. Amer. Chem. Soc. **55**, 4986 (1933).

<sup>c</sup> Analyse s. exper. Teil.

Wie aus der Literatur hervorgeht, sind 2,4-Chinazolidione auch auf anderem Wege synthetisierbar, wobei sie aber meist nur in Ausbeuten von 30—60% d. Th. anfallen. So lassen sich Isocyanate<sup>3</sup> und Harnstoffe<sup>4</sup> mit Anthranilsäure, bzw. Isocyanate mit Isatosäureanhydrid<sup>5</sup> (**1**), in diesem Sinne umsetzen. Besser verlaufen Reaktionen zwischen Isocyanaten und Anthranilsäuremethylester<sup>6</sup> (60—90% d. Th.) und am einfachsten solche zwischen **1** und den Harnstoffen<sup>1</sup>.

Über die Darstellung von 2-Arylamino-3-aryl-3,4-dihydro-4-chinazolinonen finden sich jedoch nur spärliche Angaben. Nach Deck und Dains<sup>7</sup>, die aber keine Ausbeuten angeben, können sie aus Anthranilsäure und Isothioharnstoffen dargestellt werden, allerdings entstehen daneben stets die entsprechenden 2,4-Chinazolidione. Weiters können sie durch Umsetzung von 2-Chlor-3-phenyl-3,4-dihydro-4-chinazolinon mit Anilin<sup>8</sup> erhalten werden. Hingegen beschreiben Busch et al.<sup>9</sup> bei der Reaktion von Anthranilsäure mit Diphenylcarbodiimid nur die Isolierung des 3-Phenyl-tetrahydro-2,4-chinazolin-dions.

Cyclische Isothioharnstoffe, die zwei bzw. drei Methylengruppen (**4** bzw. **5**) im Ring aufweisen, geben mit **1** in analoger Weise Imidazochinazolinon (**6**, 84% d. Th.) und Pyrimidochinazolinon (**7**, 32% d. Th.). **6** ist schon auf anderem Wege<sup>10</sup> synthetisiert und mit den gleichen Eigenschaften beschrieben worden.

<sup>3</sup> M. Kurihara und N. Yoda, Tetrahedron Letters **1965**, 2597.

<sup>4</sup> F. Kunkell, Ber. dtsh. chem. Ges. **38**, 1213 (1907).

<sup>5</sup> R. P. Staiger, C. L. Moyer und G. R. Pitcher, J. Chem. Engng. Data **8**, 454 (1963).

<sup>6</sup> B. Taub und J. B. Hino, J. Org. Chem. **26**, 5238 (1961).

<sup>7</sup> J. F. Deck und F. B. Dains, J. Amer. Chem. Soc. **55**, 4986 (1933).

<sup>8</sup> H. McCoy, Ber. dtsh. chem. Ges. **30**, 1688 (1897).

<sup>9</sup> M. Busch, G. Blume und E. Pungs, J. prakt. Chem. [2] **79**, 539 (1909).



## Diskussion

Wie eingangs erwähnt, reagieren S-Äthyl-N,N'-disubstit. Isothioharnstoffe mit **1** in feuchtem *DMF* zu 3-substit. Chinazolindionen **2 a—e**, während sie in der Schmelze die 2-Arylamino-3-aryl-4-chinazolinone **3 a—d** geben. Solche Verbindungen **3 a—d** lassen sich, wahrscheinlich infolge ihrer besonders stabilen Guanidinstruktur, erst beim Erhitzen mit konz. HCl im Einschlußrohr auf 200° in die entsprechenden 2,4-Dioxoderivate überführen<sup>7</sup>. Werden sie mit siedendem, wäßrigen *DMF* behandelt, also unter den hier erwähnten Reaktionsbedingungen, so findet keine Hydrolyse statt. Man kann daher für das Entstehen der 2,4-Dioxochinazoline **2 a—e** aus Isothioharnstoffen und **1** in wäßrigem *DMF* keinen Mechanismus annehmen, der primär die Bildung von 2-Arylamino-3-aryl-4-chinazolinonen und eine nachfolgende Hydrolyse derselben vorsieht. Es erscheinen demnach diese Reaktionen zu **2 a—e** bzw. **3 a—d** nach verschiedenen Mechanismen abzulaufen.

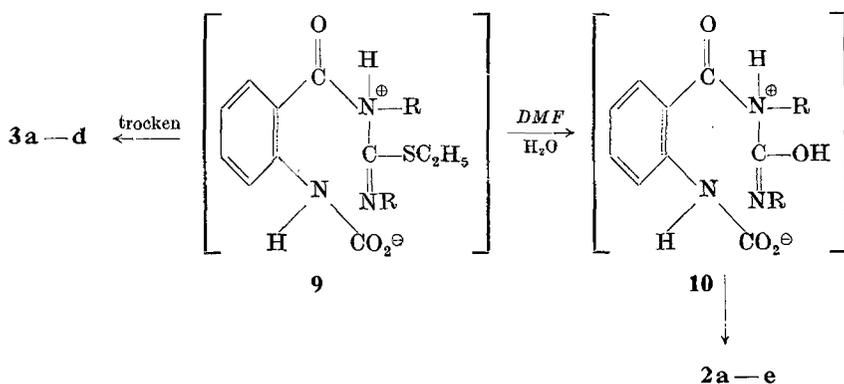
Es ist bekannt, daß N,N'-disubstit. Isothioharnstoffe beim Erhitzen über den Schmelzpunkt unter Mercaptanbildung in die entsprechenden Carbodiimide übergehen<sup>11, 12</sup>. In Gegenwart von H<sub>2</sub>O entstehen daraus Harnstoffe, die, wie bereits beschrieben<sup>1</sup>, mit **1** zu 2,4-Dioxochinazolinen reagieren. Eine solche Reaktionsfolge würde das Entstehen von 2,4-Dioxoverbindungen bei der Umsetzung von **1** mit Isothioharnstoffen in wäßr. *DMF* erklären.

Für die Bildung der 2-Arylamino-3-aryl-3,4-dihydro-4-chinazolinone **3 a—d** beim Zusammenschmelzen von **1** mit Isothioharnstoffen ergäbe sich zwangsweise ein anderer Mechanismus, da hier das zwischenzeitliche Auftreten von Carbodiimiden auszuschließen ist, denn letztere reagieren ja mit **1** in bedeutend schlechterer Ausbeute. Bei der Umsetzung von **1** mit Isothioharnstoffen muß daher eine Acylierung an einem der beiden Stickstoffatome unter Bildung des Zwischenproduktes **9** angenommen werden.

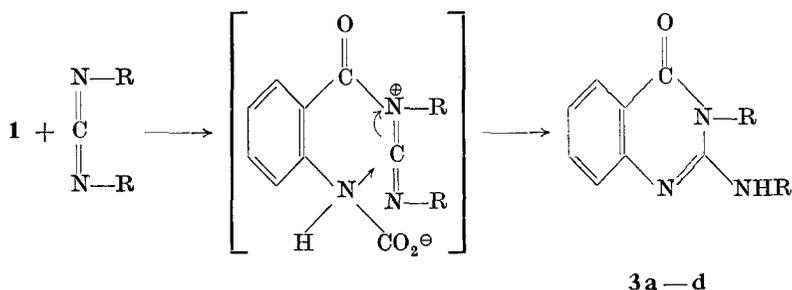
Es ist wahrscheinlicher, daß dieser Angriff am einfach gebundenen N-Atom erfolgt, da bekanntlich monoaromatisch substit. Isothioharnstoffe nur an der freien NH<sub>2</sub>-Gruppe acylierbar sind. Der Sekundärschritt hängt vom Reaktionsmedium ab. Bei trockenem Erhitzen spaltet sich aus **9** Mercaptan ab und der Ring wird unter Bildung von **3 a—d** geschlossen. Aus diesem Zwischenprodukt **9** wäre aber auch eine Bildung der 2,4-Chinazolindione **2 a—e** denkbar, wenn man annimmt, daß in Gegenwart von wasserhaltigem *DMF* ein Austausch der Mercaptogruppe in **9** gegen Hydroxyl zu **10** stattfindet und unter Abspaltung des entsprechenden Amins sich schließlich die 2,4-Chinazolindione **2 a—e** bilden.

<sup>11</sup> W. Will und O. Bielschowski, Ber. dtsch. chem. Ges. **15**, 1316 (1882).

<sup>12</sup> H. Lakra und F. B. Dains, J. Amer. Chem. Soc. **51**, 2224 (1929).



Auch bei der Umsetzung von Carbodiimiden mit **1** wird dem Ringschluß eine N-Acylierung und  $\text{CO}_2$ -Abspaltung vorausgehen.



Carbodiimide reagieren ja in bedeutend schlechterer Ausbeute (s. Tab. 2) mit **1** als die entsprechenden Isothioharnstoffe. Bei der Umsetzung der hier erwähnten cyclischen Isothioharnstoffe, die zwei bis drei Methylengruppen im Ring aufweisen, ist die Ausbildung einer  $\text{N}=\text{C}=\text{N}$ -Struktur überhaupt nicht zu erwarten.

*Behringer* und *Meier*<sup>13</sup> wiesen nämlich nach, daß das kleinstmögliche, durch Abfangreaktion noch nachweisbare Carbodiimid mit cyclischer Struktur fünf Methylengruppen im Ring aufweisen muß, und daß erst ab sechs Methylengruppen stabile Verbindungen dieser Art existent sind.

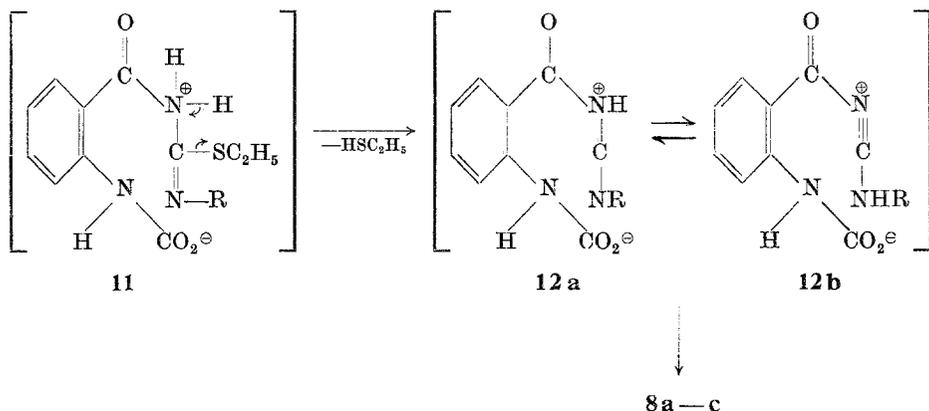
Einer Erklärung bedarf noch das Verhalten *arylmonosubstit.* Isothioharnstoffe gegenüber **1**, welche sowohl in feuchtem *DMF* als auch in der Schmelze nur die 2-Arylamino-4-chinazolinone **8 a—c** geben, welche Tatsache im Gegensatz zu den *disubstit.* Isothioharnstoffen steht (Bildung von **2 a—e** bzw. **3 a—d**). Eine zwanglose Begründung für dieses Verhalten ergäbe die Annahme, daß sich primär Cyanamide bilden, die dann mit **1** reagieren sollten. Ein Vergleich der Ausbeuten (s. Tab. 3) zeigt

<sup>13</sup> *H. Behringer* und *H. Meier*, *Ann. Chem.* **607**, 73 (1957).

jedoch, daß diese Ansicht nicht zutreffend sein kann, weil Cyanamide bedeutend schlechter als *arylmonosubstit.* Isothioharnstoffe mit **1** reagieren.

In Analogie zu den *disubstit.* Isothioharnstoffen ist bei den *arylmonosubstit.* Derivaten ebenfalls primär eine N-Acylierung durch **1** (zu **11**) anzunehmen.

Dieses Zwischenprodukt **11** geht nach Abspaltung von Äthylmercaptan in **12 a** über, das sich nun rasch, im Gegensatz zu den N-substit. Acylierungsprodukten **9**, zum acylierten Cyanamid-Derivat **12 b** stabilisiert. Schließlich kommt es zum Ringschluß unter Bildung von **8 a—c**.



Aus diesen Überlegungen sowie aus der Struktur der auf verschiedenem Wege erhaltenen Endprodukte **8 a—c** ergibt sich, daß bei der Reaktion von Cyanamiden mit **1** nicht der Aminstickstoff, sondern das N-Atom der Nitrilgruppe acyliert wird.

Die experimentellen Befunde zeigen eindeutig, daß *disubstit.* bzw. *arylmonosubstit.* Isothioharnstoffe sich mit Isatosäureanhydrid (**1**) in etwa doppelt so hoher Ausbeute umsetzen, wie dies die entsprechenden Carbodiimide bzw. Cyanamide tun. Diese Beobachtung kann damit erklärt werden, daß die im Primärschritt erfolgende Acylierung bei den Isothioharnstoffen wegen der größeren Nucleophilität der N-Atome in denselben bedeutend leichter als bei den übrigen Modellverbindungen vor sich geht.

Abschließend kann gesagt werden, daß bei der Reaktion der Isothioharnstoffe mit Isatosäureanhydrid jeweils N-Acylderivate nach Art der Verbindung **9** gebildet werden, die sich nun in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen sowie vom Substituenten am acylierten Stickstoff verschiedenartig stabilisieren.

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 Isothioharnstoff, das Carbodiimid bzw. Cyanamid werden vermischt und bis zur lebhaften CO<sub>2</sub>-Entwicklung erhitzt (auf 150—200° durch etwa 2—4 Stdn.). Bei Nachlassen der Gasentwicklung wird sodann für 20 Min. die Temp. um 15—20° gesteigert. Die erstarrte, zerriebene Schmelze läßt sich aus Methanol bzw. Äthanol unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisieren.

#### 2. Methode B

Isatosäureanhydrid (**1**) und die jeweilige Reaktionskomponente werden in DMF (0,1% H<sub>2</sub>O) 8 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels reibt man mit wenig Methanol an, filtriert und kristallisiert aus Methanol oder Äthanol um.

#### 2-*p*-Chlorphenylamino-3-*p*-chlorphenyl-3,4-dihydro-4-chinazolinon (**3d**)

C<sub>20</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>O. Ber. C 62,85, H 3,43, Cl 18,55.  
Gef. C 63,13, H 3,52, Cl 18,51.

#### 1,2,3,4-Tetrahydro-6-pyrimido[2,1-*b*]chinazolinon (**7**)

Ausb. 32% d. Th., Schmp. 227—229°.

C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O. Ber. C 65,66, H 5,15, N 20,88.  
Gef. C 65,58, H 5,49, N 20,75.