

Heterocyclische 1,4-Naphthochinonderivate, 1. Mitt.:

Zur Reaktion von 2-Chlor-3-chloracetylamino-1,4-naphthochinon mit Anilin

Hans-Jörg Kallmayer* und Michael Binger†

Fachrichtung Pharmazeutische Chemie der Universität des Saarlandes, Im Stadtwald, D-6600 Saarbrücken

Eingegangen am 13. April 1989

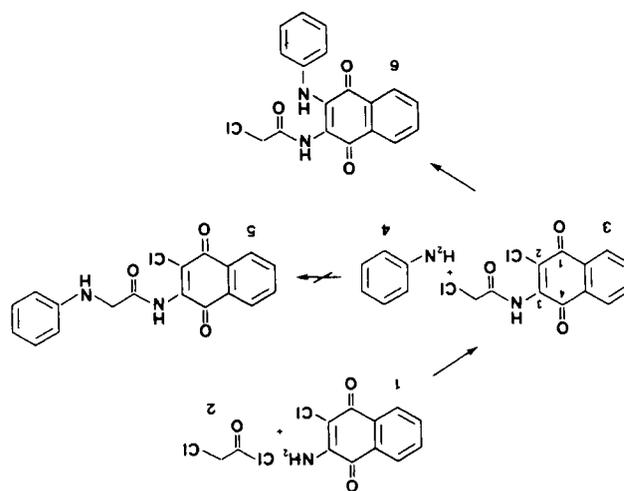
2-Chlor-3-chloracetylamino-1,4-naphthochinon (**3**) reagiert mit Anilin (**4**) im Molverhältnis 1:2 nur zu 2-Anilino-3-chloracetylamino-1,4-naphthochinon (**6**), das beim Molverhältnis 1:1 als Intermediat sauer katalysiert zu 2-Chlormethyl-4,9-dihydro-1-phenyl-1H-naphtho[2,3-d]imidazol-4,9-dion (**10**) cyclisiert. **10** wird auch basenkatalysiert aus Morpholin (**8**) und **6** erhalten, wobei **8** von **10** zum 4,9-Dihydro-2-(4-morpholinomethyl)-1-phenyl-1H-naphtho[2,3-d]imidazol-4,9-dion (**7**) alkyliert wird.

Heterocyclic 1,4-Naphthoquinone Derivatives, I:

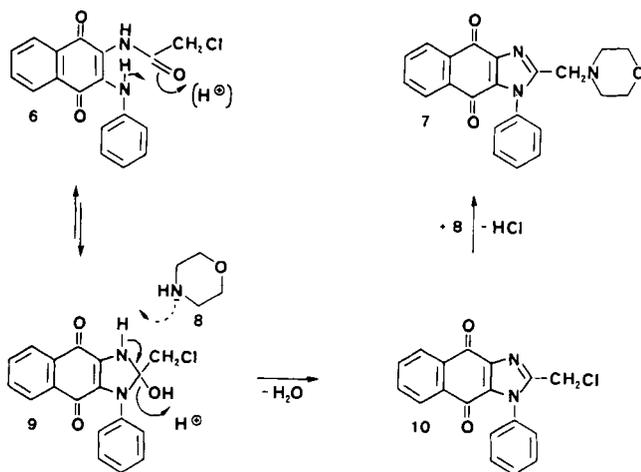
Reaction of 2-Chloro-3-chloroacetylamino-1,4-naphthoquinone with Aniline

2-Chloro-3-chloroacetylamino-1,4-naphthoquinone (**3**) reacts with aniline (**4**) in molar ratio 1:2 to give 2-anilino-3-chloroacetylamino-1,4-naphthoquinone (**6**). This is an intermediate at the molar rate 1:1 and undergoes acid catalyzed cyclization to give 2-chloromethyl-4,9-dihydro-1-phenyl-1H-naphtho[2,3-d]imidazole-4,9-dione (**10**). Base catalyzed reaction of morpholine (**8**) and **6** gives also **10**, which alkylates **8** to give 4,9-dihydro-2-(4-morpholinomethyl)-1-phenyl-1H-naphtho[2,3-d]imidazole-4,9-dione (**7**).

2-Halogen-3-halogenacetylamino-1,4-naphthochinone wie **3** in Schema 1 sind bifunktionelle Elektrophile, deren Halogenacylfunktion alkylierende Reaktivität erwarten läßt, während die halogensubstituierte Position 3 formal acylieren sollte, betrachtet man das C-2,3,4-Strukturelement als vinyloges Säurehalogenid¹⁾. Die vorliegende Mitt. und die folgenden Publikationen beschäftigen sich mit dem Reaktionsmuster der Umsetzung dieser bifunktionellen 1,4-Naphthochinonderivate mit verschiedenen Nucleophilen und untersuchen dessen Solvensabhängigkeit, wobei zunächst die Reaktion des 2-Chlor-3-chloracetylamino-1,4-naphthochinons mit Aminen in protischen Solventien bearbeitet wurde. **3** entsteht (Schema 1) in mäßigen Ausbeuten aus 2-Amino-3-chlor-1,4-naphthochinon (**1**) und Chloracetylchlorid (**2**) in wasserfreiem, siedendem 1,4-Dioxan, während seine literaturbekannte Synthese aus gleichen Edukten nicht nachzuvollziehen war²⁾. Die gelbe Lösung von **3** und Anilin (**4**) im Molverhältnis 1:2 in absol. Ethanol nimmt beim Erhitzen die rote Farbe des 2-Anilino-3-chloracetylamino-1,4-naphthochinons (**6**) an, das in Ausbeuten um 80% isoliert wird. Die dc Untersuchung des Reaktionsansatzes zeigt, daß das Arylamin **4** weder von **3** zu **5** noch von **6** im Sinne von **5** alkyliert wird. Dies ist erwähnenswert, weil 2,5-Bis(chloracetylamino)-3,6-dichlor-1,4-benzochinon Aziridin durch dasselbe Molekül acyliert und alkyliert³⁾. Werden **3** und **4** nicht im Molverhältnis 1:2, sondern äquimolar in siedendem Ethanol umgesetzt, so ist ein ungewöhnlicher Reaktionsverlauf zu beobachten. Die Lösung zeigt zunächst den oben erwähnten Farbwechsel von gelb nach rot, und aus der roten Lösung fallen nach wenigen min rote Kristalle aus, die als **6** identifiziert werden. Wird der Reaktionsansatz nun weiter im Sieden gehalten, so nimmt er



innerhalb von 2 h eine braune Farbe an, und es scheidet sich ein schmutzig gelber Niederschlag ab, der nach Umkristallisieren aus Methanol oder Ethanol dicke, gelbe Blättchen liefert. IR-, ¹H-NMR- und Massen-Spektren charakterisieren diese Verbindung als 2-Chlormethyl-1-phenyl-1H-naphtho[2,3-d]imidazol-4,9-dion (**10**). Es ist naheliegend, das Entstehen von **10** auf die bei der Umsetzung von **3** mit **4** zu **6** freiwerdenden Protonen zurückzuführen, die beim Molverhältnis **3/4** von 1:1 nicht durch überschüssiges Anilin gebunden werden. Wahrscheinlich favorisieren sie nicht nur die intramolekulare Addition der NH-Funktion von **6** an die Carbonylfunktion zu **9**, sondern vor allem dessen Dehydratisierung zum Imidazol **10**. Normalerweise addieren Carbonylfunktionen NH-Nucleophile unkatalysiert zu Halbaminalen wie **9**, deren Dehydratisierung dann



allerdings der sauren Katalyse unterliegt, der hier, wie bei 6 angedeutet, die Cyclisierung von 6 zu 9 entspricht⁴⁾.

Von anderen 2,3-Diamino-1,4-naphthochinonen als 6 ist bekannt, daß solche Imidazolringschlüsse nicht nur sauer, sondern auch basisch katalysiert ablaufen können⁵⁾, weshalb wir versucht haben, das 2-Chlor-methylimidazol (10) aus 6 und Morpholin (8) zu synthetisieren. Beim Abkühlen der vorher zum Sieden erhitzten Lösung von 6 und überschüssigem Morpholin (8) in Ethanol kristallisieren lange, gelbe Nadeln aus, welche die gleiche Farbe haben wie das Imidazolderivat 10, sich von diesem jedoch deutlich im Dc unterscheiden. Nach den spektralen Daten handelt es sich bei dieser Verbindung um 4,9-Dihydro-2-(4-morpholinomethyl)-1-phenyl-1H-naphtho[2,3-d]imidazol-4,9-dion (7), das auch aus 6 und 8 erhalten wird. Es ist anzunehmen, daß Morpholin (8), wie in Schema 2 punktiert angedeutet, die Dehydratisierung des Halbaminals 9 durch Deprotonierung von dessen NH-Funktion katalysiert. Die anschließende Alkylierung von Morpholin durch das Chlormethylimidazol 10 führt zum isolierten Endprodukt 7, wobei diese Alkylierung mit der durch Benzylhalogenide vergleichbar ist.

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben und Geräte

Schmelzpunkte (unkorrigiert): Kofler-Heiztischmikroskop, Reichert, Wien.- IR-Spektren: IR-Spectralphotometer 398, Perkin Elmer.- ¹H-NMR-Spektren (TMS-Standard): High-Resolution NMR-Spectrometer R 24, Hitachi-Perkin Elmer (60 MHz); AW-80, Bruker (80 MHz); AM-400, Bruker (400 MHz).- Massenspektren: MAT-311, Varian; CH-7, Varian.- Elektronenspektren: Lambda-5 UV/Vis-Spectrophotometer, Perkin Elmer.- Dc: Fertignplatten Kieselgel 60 F₂₅₄, Merck.- Sc: Kieselgel 60 (0.063-0.200), Machery und Nagel.

2-Chlor-3-chloroacetyl-amino-1,4-naphthochinon (3)

Die Suspension von 30 mmol 2-Amino-3-chlor-1,4-naphthochinon (1) in 90 ml wasserfreiem 1,4-Dioxan wird mit 8,5 ml Chloroacetylchlorid (2) 18 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abzug des Lösungsmittels i.Vak. wird der braune Rückstand mit wenig Ethanol gewaschen und seine Lösung in wenig heißem Ethanol nach Zusatz von Aktivkohle filtriert. Beim Abkühlen kristallisiert 3 aus. Ausb. 4,86 g (57%) gelbe Nadeln (Ethanol), Schmp. 187-188°C (Lit.²⁾; 182-182,8°C).- C₁₂H₇Cl₂NO₃ Ber. C 50,7 H 2,48 N 4,9 Molmasse 287/285/283 Gef. C 50,6 H 2,56 N 5,0 Molmasse

287/285/283 (ms).- IR (KBr): 3250 (NH); 2960; 1700 (Acetyl-CO); 1670 (C(1)=O); 1640 (C(4)=O); 1590 (C(2)=C(3)); 1510 (NH); 1280/cm.- ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ(ppm)= 4,42 (s, 2H, CH₂), 7,90-7,92 (m, 2H, C-6,7), 8,05-8,10 (m, 2H, C-5,8), 10,52 (s, 1H, NH).- MS (70 eV) (%): 287/285/283(M⁺, <1/2/3%), 248(100), 234(6), 207(81), 172(62), 123(14), 104(13), 88(9), 76(29).- UV/Vis (CH₃OH): λ_{max} (logε)= 247(4,30), 253(4,32), 285(4,04), 337 nm (3,53).

2-Anilino-3-chloroacetyl-amino-1,4-naphthochinon (6)

Die Lösung von 5 mmol 3 in 50 ml wasserfreiem Ethanol wird in der Siedehitze mit 10 mmol Anilin (4) weitere 30 min unter Rückfluß erhitzt. Das sich beim Abkühlen abscheidende Reaktionsprodukt wird aus Ethanol umkristallisiert. Ausb. 1,35 g (80%) rote Nadeln (Ethanol), Schmp. 206-210°C.- C₁₈H₁₃ClN₂O₃ Ber. C 63,4 H 3,85 N 8,2 Molmasse 342/340 Gef. C 63,4 H 4,02 N 8,2 Molmasse 342/340 (ms).- IR (KBr): 3320; 3010 (NH); 1665; 1640; 1615 (C=O); 1595 (C(2)=C(3)); 1510 (NH); 1295/cm.- ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ(ppm)= 3,40 (s, 2H, CH₂), 6,95-7,25 (m, 5H, C-2'-6'), 7,78-7,89 (2dd, ³J=7,5 Hz, ⁴J=1,2 Hz, 2H, C-6,7), 8,01-8,08 (2dd, ³J=7,5 Hz, ⁴J=1,2 Hz, C-5,8), 9,22 (s, 1H, C-2-NH), 9,53 (s, 1H, C-3-NH).- MS (70 eV) (%): 342/340(M⁺, 34/79%), 304(37), 291(99), 276(11), 263(76), 161(36), 133(20), 104(54), 77(100).- UV/Vis (CH₃OH): λ_{max} (logε)= 242(4,00,sh), 277(4,39), 334(3,54,sh), 473 nm (3,55).

2-Chlormethyl-4,9-dihydro-1-phenyl-1H-naphtho[2,3-d]imidazol-4,9-dion (10)

Die Lösung von je 2 mmol 3 und 4 in 10 ml wasserfreiem Ethanol wird 5 h unter Rückfluß erhitzt und der braune Niederschlag aus Ethanol umkristallisiert. Ausb. 115 mg (18%) gelbe Nadeln (Ethanol), Schmp. 226-230°C.- C₁₈H₁₁ClN₂O₂ Ber. C 67,0 H 3,44 N 8,7 Molmasse 324/322 Gef. C 66,9 H 3,36 N 8,7 Molmasse 324/322 (ms).- IR (KBr): 1670 (C=O); 1590; 1210; 980/cm.- ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ(ppm)= 4,73 (s, 2H, CH₂), 7,61-7,65 (m, 5H, C-2'-6'), 7,82-7,89 (m, 2H, C-6,7), 7,94-8,15 (m, 2H, C-5,8).- MS (70 eV) (%): 324/322(M⁺, 11/20%), 288(94), 259(100), 219(13), 205(27), 190(27), 114(10), 77(35).- UV/Vis (CH₃OH): λ_{max} (logε)= 248(4,68), 279(4,28), 332 nm (3,65).

4,9-Dihydro-2-(4-morpholinomethyl)-1-phenyl-1H-naphtho[2,3-d]imidazol-4,9-dion (7)

Die Lösung von 1 mmol 6 bzw. 10 und 1 mmol Morpholin (8) in 20 ml wasserfreiem Ethanol wird nach 6 bzw. 4 h Erhitzen unter Rückfluß auf 10 ml eingeeengt, wobei 7 auskristallisiert und aus Ethanol umkristallisiert wird. Ausb. 240 bzw. 255 mg (64 bzw. 70%) gelbe Nadeln (Ethanol), Schmp. 241-243°C.- C₂₂H₁₉N₃O₃ Ber. C 70,7 H 5,09 N 11,3 Molmasse 373 Gef. C 70,2 H 5,00 N 11,3 Molmasse 375 (ms).- IR (KBr): 1680 (C(1)=O); 1660(C(4)=O); 1595 (C(2)=C(3)); 1210/cm.- ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ(ppm)= 2,28-2,30 (t, ³J=4,4 Hz, 4H, C-3,5,Morpholin), 3,41-3,43 (t, ³J=4,4 Hz, 4H, C-2,6,Morpholin), 3,50 (s, 2H, CH₂), 7,56-7,60 (m, 5H, C-2'-6'), 7,82-8,13 (m, 4H, C-5-8).- MS (70 eV) (%): 375(M⁺+2; 1%), 288(100), 219(3), 190(3), 105(3), 86(3), 77(10).- UV/Vis (CH₃OH): λ_{max} (logε)= 247(4,58), 279(4,16), 329(3,54).

Literatur

- 1 H.Ulrich und R.Richter in Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), 4.Aufl., Bd.7/3a, S.424, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1977.
- 2 J.R.E.Hoover und A.R.Day, J.Am.Soc. 76, 4148 (1956).
- 3 A.N.Makarova, M.P.Gribkova, V.S.Martynov und A.Ya.Berlin, Puti Sint. Izyskaniya Protivoopukholevykh Prep. 1960, 165; C.A. 58, 5629 e (1959).
- 4 W.P.Jencks, J.Am.Chem.Soc. 81, 475 (1959).
- 5 P.Truitt, D.Hayes und L.Truitt Creagh, J.Med.Chem. 7, 362 (1964).

[KPh508]