

Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 549–559 (1977)

Gunther Seitz, Rainer Schmiedel und Klaus Mann

Polycarbonylverbindungen, 19. Mitt.¹⁾

Synthese und Solvolysereaktionen tosylsubstituierter Quadratsäure-bisamidine

Aus dem Chemischen Institut der Tierärztlichen Hochschule Hannover
(Eingegangen am 13. August 1976)

Tosylsubstituierte Quadratsäure-bisamidine werden aus QS-1,2- und 1,3-bisamidinen **5**, **6** bzw. deren Schwefelanaloga **9**, **10** durch Reaktion mit überschüssigem *p*-Tosylisocyanat (**4**) dargestellt und ihre Hydrolyse, Sulphydrolyse und Aminolyse beschrieben.

Polycarbonyl Compounds, LXX:

Synthesis and Solvolysis Reactions of *N*-Tosyl Squaric Acid Bisamidines

N-Tosyl squaric acid bisamidines were synthesized by the reaction of squaric acid 1,2- and 1,3-diamides **5** and **6** or of their thio analogues **9** and **10** with excess *p*-tosyl isocyanate (**4**). Hydrolysis, sulphydrolysis and aminolysis of the products are described.

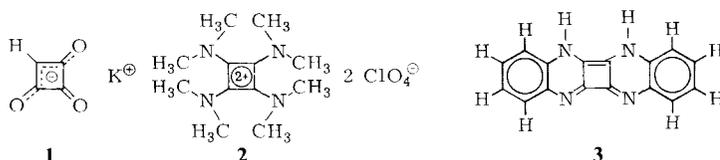
Seit der Entdeckung, daß Alkalisalze der Semiquadratsäure²⁾ (**1**) als Mycotoxine in der Natur vorkommen und bemerkenswerte physiologische und pharmakologisch-toxikologische Eigenschaften besitzen, ist das Interesse an Quadratsäurederivaten (QS) als potentiellen Wirkstoffen gestiegen. Wir haben uns mit der Synthese von QS-amidinen befaßt, die nicht nur pharmakologisch interessant erscheinen³⁾ sondern insbesondere auch in präparativer Hinsicht bedeutsam sind, da sie eine Schlüsselstellung einnehmen zur Gewinnung isolierbarer, durch Donorgruppen resonanzstabilisierter Cyclobuten-

1 18. Mitt.: G. Seitz und G. Arndt, *Synthesis* 1976, 692.

2 R.J. Cole, J.W. Kirksey, H. Gr. Cutler und B.L. Douppnik, *Science* 179, 1324 (1973); J.P. Springer, J. Clardy, R.J. Cole, J.W. Kirksey, R.K. Hill, R.M. Carbon und J.I. Isidor, *J. Am. Chem. Soc.* 96, 2267 (1974); R.W. Hoffmann, M. Bressel, J. Gehlhaus und H. Häuser, *Chem. Ber.* 104, 873 (1971); H.D. Scharf, H. Frauenrath und W. Pinske, vorgetragen anlässlich der Chemiedozenten-Tagung in Regensburg am 30.3.1976.

3 Zusammenfassung: Amidine als Pharmaka, H. Möhrle in Schriftenreihe der Bundesapothekerkammer Bd. II/ Gelbe Reihe S. 251, Werbe- und Vertriebsgesellschaft Deutscher Apotheker mbH, Frankfurt/M. 1974.

diylumdikationen wie z. B. **2**. Bekannt geworden ist bisher lediglich das zweifach anellierte QS-bisamidin **3**⁴⁾, das unter sehr drastischen Reaktionsbedingungen im Zuge einer intramolekularen Substitution aus QS-1,3-bis-o-phenylendiamid entsteht. Wir berichten hier über einen einfachen Weg zur Synthese nicht anellierter tosylsubstituierter QS-bisamidine sowie über deren Solvolysereaktionen⁵⁾.



A. Synthese

Bekanntlich lassen sich mit p-Toluolsulfonylisocyanat (**4**) Ketone in Tosylimine, N-substituierte Carbonsäureamide in entsprechend substituierte Amidine umwandeln⁶⁻⁸⁾. Folglich sollten auch die als gekreuzt vinyloge Carbonsäureamide aufzufassenden QS-1,2-bisamide **5** und deren 1,3-Analoga **6**⁹⁾ mit **4** stufenweise zu QS-mono- bzw. -bisamidinen reagieren. Setzt man äquimolare Mengen **5** bzw. **6** in siedendem Toluol mit **4** um, so wird jeweils eine Carbonylfunktion in eine Tosyliminfunktion umgewandelt unter Bildung von **7** bzw. **8**. Bei Verwendung der reaktiveren Schwefelanaloga **9** bzw. **10** als Edukte lassen sich Zwischenstufen analog **7** oder **8** nicht isolieren, man erhält als Reaktionsprodukte die gewünschten Bisamidine **11** bzw. **12**, die auch aus **5** und **7** bzw. aus **6** und **8** entstehen, wenn man **4** als Lösungsmittel für die Umsetzung benutzt. Die Verbindungen **7**, **8** bzw. **11**, **12** fallen in hohen Ausbeuten als kristalline, farblose bis gelbliche Festsubstanzen an und lassen sich aus polaren Lösungsmitteln wie beispielsweise Äthanol ohne Zersetzung umkristallisieren.

4 S. Hünig und H. Pütter, *Angew. Chem.* **84**, 481 (1972) und **85**, 143 (1973).

5 Vorläufige Mitt.: G. Seitz, R. Schmiedel und K. Mann, *Chemiker-Ztg.* **99**, 463 (1975).

6 Zusammenfassung: H. Ulrich, *Cycloaddition Reactions of Heterocumulenes*, S. 160 f., Academic Press, New York 1967.

7 L.A. Paquette, T.J. Barton und N. Horton, *Tetrahedron Lett.* **1967**, 5039.

8 R. Gompper, A. Studeneer und W. Elser, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 1019.

9 Zusammenfassung: G. Maahs und P. Hegenberg, *Angew. Chem.* **78**, 927 (1966); H.E. Sprenger und W. Ziegenbein, *Angew. Chem.* **80**, 541 (1968); vgl. auch E.W. Neuse und B.R. Green, *J. Org. Chem.* **39**, 3881 (1974) und dort zitiertes Schrifttum.

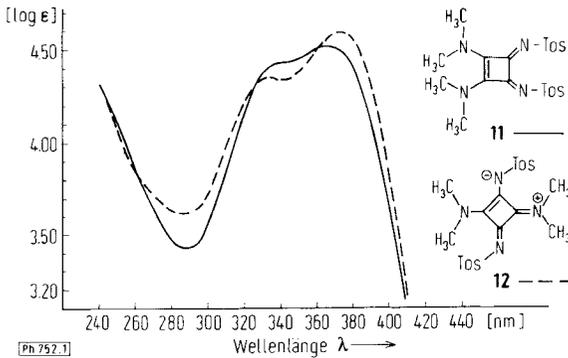
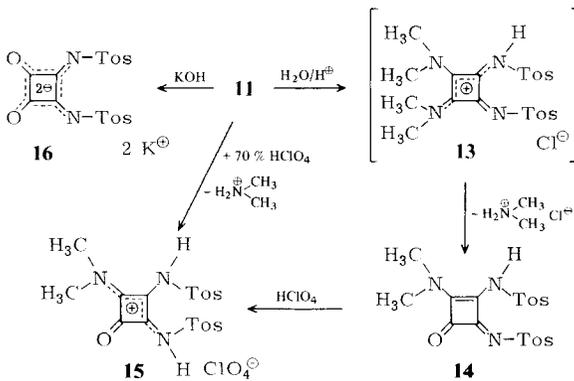


Abb. 1: Elektronenspektren von **11** (—) und **12** (---), gemessen in Methylendichlorid

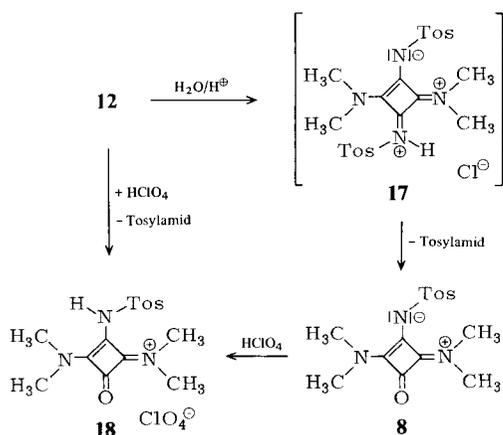
gleicht man die Elektronenspektren von **7** und **8**, bei denen lediglich eine Carbonyl- in die Tosylimin-funktion umgewandelt ist, so ist das längstwellige Absorptionsmaximum von **7** vergleichsweise zu dem von **8** um 14 nm bathochrom verschoben. Auch in den IR-Spektren sind die Unterschiede zwischen 1,2- und 1,3-Verbindungen nicht mehr so gravierend wie beispielsweise für die QS-1,2- und 1,3-bisamide **5** bzw. **6**¹⁰⁾. Dennoch können die Verbindungen **11** anhand einer charakteristischen sehr intensiven Absorptionsbande um 1530 cm^{-1} eindeutig von **12** unterschieden werden, für die in diesem Bereich zwei Banden registriert werden, eine intensivere um 1480 cm^{-1} und eine schwächere bei 1560 cm^{-1} .

C. Saure und alkalische Hydrolyse

In stark verdünnter Salzsäure hydrolysiert **11** sehr wahrscheinlich via **13** unter Eliminierung einer Dimethylaminogruppe zu **14**. Verwendet man zur Hydrolyse 70-proz. Perchlorsäure, so entsteht die zu **14** konjugate Säure **15** als Reaktionsprodukt.



Durch alkalische Hydrolyse in 2 N KOH werden beide Dimethylaminogruppen aus **11** verdrängt unter Bildung des gemischten Oxo-imino-Kohlenstoffs **16**¹¹⁾. Im Gegensatz zu **11** wird **12** im sauren Milieu unter Verlust einer p-Tosylamidgruppe zu **8** hydrolysiert. Dabei dürfte **17** als Zwischenstufe auftreten. Mit 70-proz. Perchlorsäure als Solvolysereagens entsteht die zu **8** konjugate Säure **18**.



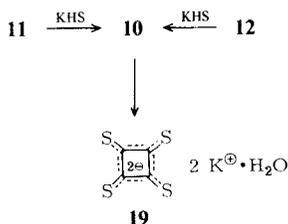
D. Sulphydrolyse

Läßt man **11** in äthanolischer Lösung mit frisch vorbereitetem Kaliumhydrogensulfid reagieren, erhält man je nach Reaktionsbedingungen neben dem zu erwartenden p-Tosylamid wechselnde Mengen des Dithio-QS-1,3-bisdimethylamids (**10**)¹²⁾ oder dessen Sulphydrolyseprodukt, den Thioxokohlenstoff **19**¹³⁾. Die Sulphydrolyse von **12** führt bei Raumtemperatur glatt und quantitativ unter Eliminierung beider p-Tosylamidreste zu **10**. Die Reaktionsfolge **6** → **12** → **10** stellt somit eine attraktive Alternative dar zur Synthese von Dithio-QS-1,3-diamiden, die aus den entsprechenden Sauerstoffanaloga nach der Phosphor(V)-sulfid-Methode oft nicht rein zu erhalten sind, da Verunreinigungen durch nicht vollständig geschwefelte Edukte häufig schwer zu beseitigen sind¹²⁾.

11 Zur Bezeichnung des delokalisierten Dianions **16** vgl. S. Hünig und H. Pütter, *Angew. Chem.* **85**, 143 (1973).

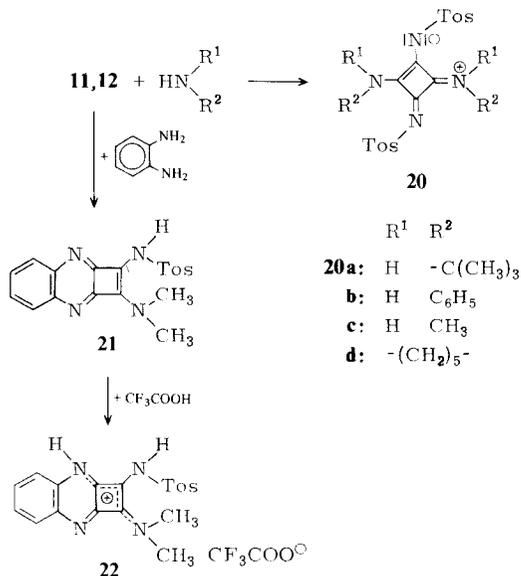
12 G. Seitz, K. Mann und R. Schmiedel, *Chemiker Ztg.* **99**, 332 (1975).

13 R. Allmann, T. Debaerdemaeker, K. Mann, R. Matusch, R. Schmiedel und G. Seitz, *Chem. Ber.* **109**, 2208 (1976).



E. Aminolyse

Die glatt verlaufende nucleophile Verdrängung beider Tosylamidfunktionen in **12** durch Hydrogensulfid ließ erwarten, im Zuge einer Aminolyse auf sehr einfache Weise zu rein alkyl- oder arylsubstituierten QS-bisamidinen zu gelangen. Doch weder **11** noch **12** reagieren im gewünschten Sinne. Bei der Umsetzung von **12** mit primären und sekundären Aminen erfolgt lediglich Umamidierung zu **20**. Die gleichen Reaktionsprodukte erhält man auch aus **11**; hier ist die Umamidierung zusätzlich mit einer Umlagerung gekoppelt. Die Umsetzung von **11** und **12** mit *o*-Phenylendiamin in Pyridin verläuft in beiden Fällen zu **21**, das in Form tieferer Kristalle anfällt und durch Trifluoressigsäure zur konjugaten Säure **22** protoniert wird.



Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für finanzielle Unterstützung, den Farbwerken Hoechst AG, der Bayer AG und den Chemischen Werken Hüls für Chemikalienspenden, der Stiftung Volkswagenwerk für die Bereitstellung eines T 60 A-Kernresonanzspektrometers.

Experimenteller Teil

Schmp.: Linström-Gerät (unkorr.) *IR-Spektren* (KBr): Gitter-Infrarotspektrophotometer Leitz Unicam Unicam SP. 200G, ¹H-NMR-Spektren: Varian T60A mit TMS als inn. Stand. *Massenspektren*: Varian Mat CH5 bei 70 eV. *UV-Spektren*: Zeiss-Photometer PM-Q 3.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von QS-monoamidinen 7 bzw. 8

Die Suspension von 20 mmol QS-1.2- bzw. -1.3-bisamid in 100 ml wasserfreiem Toluol wird mit 20 mmol p-Toluolsulfonylisocyanat versetzt und im Falle der 1.2-Bisamide 2 h, im Falle der 1.3-Bisamide 6 h unter Rückfluß erhitzt, wobei eine klare rötliche Lösung entsteht. Man läßt langsam erkalten, saugt die dabei ausfallenden farblosen bis leicht gelblichen Kristalle ab und wäscht mit wenig Äther. Da 8a beim Erkalten nicht ausfiel, wurde das Lösungsmittel abgezogen und der kristalline Rückstand umkristallisiert:

3.4-Bis(dimethylamino)-2-p-toluolsulfonylimino-cyclobutenon (7a)

Ausb. 5.6 g (87 % d.Th.) Schmp. 181° (Äthanol). – IR(KBr): 3020, 2920, 2870, 1775, 1642, 1565, 1502, 1405, 1295, 1280, 1146, 1082, 745 cm⁻¹. – UV (CH₂Cl₂): λ_{max}(lgε) = 302 (4.24), 352 nm (4.49). – MS (70 eV): m/e = 321 (10 % M⁺), 138 (100 %). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ(ppm) = 7.88 (mc, H arom.), 7.18 (mc, H arom.), 3.31 (s, N-CH₃), 3.25 (s, N-CH₃), 2.37 (s, CH₃). C₁₅H₁₉N₃O₃S (321.4) Ber.: C 56.06 H 5.96 N 13.07 Gef.: C 55.98 H 5.83 N 13.11.

2.4-Bis(dimethylamino)-3-p-toluolsulfonylimino-cyclobutenon (8a)

Ausb. 4.8 g (75 % d.Th.), Schmp. 175° (Äthanol). – IR (KBr): 3070, 2940, 2890, 1788, 1746, 1660, 1582, 1505, 1405, 1255, 1135, 1075, 870 cm⁻¹. – UV (CH₂Cl₂): λ_{max}(lgε) = 338 nm (4.53). – MS (70 eV): m/e = 321 (9 % M⁺), 166 (100 %). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.78 (mc, H arom.), 7.21 (mc, H arom.), 3.41 (s, N-CH₃), 2.38 (s, CH₃). C₁₅H₁₉N₃O₃S (321.4) Ber.: C 56.06 H 5.96 N 13.07 Gef.: C 55.97 H 5.97 N 12.93.

3.4-Bis(piperidino)-2-p-toluolsulfonylimino-cyclobutenon (7b)

Ausb. 6.0 g (75 % d.Th.), Schmp. 235° (Acetonitril). – IR (KBr): 3070, 3005, 2940, 2860, 1775, 1644, 1550, 1490, 1445, 1285, 1145, 1085, 725 cm⁻¹. – UV (CH₂Cl₂): λ_{max}(lgε) = 306 nm (4.27), 354 nm (4.51). – MS (70 eV): m/e = 401 (16 % M⁺), 218 (100 %). – ¹H-NMR (CD₃NO₂): δ (ppm) = 7.77 (mc, H arom.), 7.20 (mc, H arom.), 3.62 (m, N-CH₂-), 2.37 (s, CH₃), 1.70 (m, -CH₂-). C₂₁H₂₇N₃O₃S (401.5) Ber.: C 62.82 H 6.78 N 10.47 Gef.: C 62.48 H 6.76 N 10.33.

2.4-Bis(piperidino)-3-p-toluolsulfonylimino-cyclobutenon (8b)

Ausb. 5.8 g (73 % d.Th.), Schmp. 234° (Nitromethan). – IR (KBr): 3020, 2955, 2865, 1780, 1645, 1555, 1493, 1450, 1280, 1262, 1138, 1085, 1075, 862 cm⁻¹. UV (CH₂Cl₂): λ_{max}(lgε) = 340 nm (4.58). – MS (70 eV): m/e = 401 (7 % M⁺), 246 (100 %). – ¹H-NMR (CD₃NO₂): δ (ppm) = 7.65 (mc, H arom.), 7.20 (mc, H arom.), 3.90 (m, N-CH₂-), 2.35 (s, CH₃), 1.70 (m, -CH₂-). C₂₁H₂₇N₃O₃S (401.5) Ber.: C 62.82 H 6.78 N 10.47 Gef.: C 62.81 H 6.73 N 10.26.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von QS-1.2- und QS-1.3-bisamidinen 11 bzw. 12

Eine Suspension von 5 mmol des QS-1.2- bzw. QS-1.3-dithioamids in 50 ml wasserfreiem Toluol wird mit 10 mmol p-Toluolsulfonylisocyanat versetzt und 60 min. unter Rückfluß erhitzt; dabei

geht das Ausgangsprodukt in Lösung, während sich das entstehende Bisamidin abscheidet. Man läßt erkalten, saugt die leicht gelblichen Kristalle ab und wäscht mit Äther.

3.4-Bis(dimethylamino)-1.2-bis(p-toluolsulfonylimino)-cyclobuten (11a)

Ausb. 2.0 g (85 % d. Th.), Schmp. 219° (Pyridin). – IR (KBr): 3080, 2950, 1595, 1555–1505, 1410, 1145, 1083, 746 cm⁻¹. – UV (CH₂Cl₂): λ_{max}(lgε) = 341 (sh), 366 nm (4.52). – MS (70 eV): m/e = 474 (1 % M⁺), 164 (100 %). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.82 (mc, H arom.), 7.01 (mc, H arom.), 3.32 (s, N-CH₃), 2.37 (s, CH₃).

C₂₂H₂₆N₄O₄S₂ (474.6) Ber.: C 55.68 H 5.52 N 11.80 Gef.: C 55.69 H 5.40 N 11.92.

2.4-Bis(dimethylamino)-1.3-bis(p-toluolsulfonylimino)-cyclobuten (12a)

Ausb. 2.0 g (85 % d. Th.) Schmp. 249° (Nitromethan). – IR (KBr): 3050, 2940, 1582, 1480, 1402, 1270, 1130, 1075, 722 cm⁻¹. – UV (CH₂Cl₂): λ_{max}(lgε) = 334 (4.35), 373 nm (4.60). – MS (70 eV): m/e = 474 (6 % M⁺), 318 (100 %). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.78 (mc, H arom.), 7.25 (mc, H arom.), 3.50 (s, N-CH₃), 2.41 (s, CH₃).

C₂₂H₂₆N₄O₄S₂ (474.6) Ber.: C 55.68 H 5.52 N 11.80 Gef.: C 55.38 H 5.35 N 11.98.

3.4-Bis(piperidino)-1.2-bis(p-toluolsulfonylimino)-cyclobuten (11b)

Ausb. 2.2 g (80 % d. Th.), Schmp. 245° (Acetonitril). – IR (KBr): 3070, 2936, 2870, 1595, 1520, 1460, 1440, 1305, 1278, 1137, 1085, 725 cm⁻¹. – UV (CH₂Cl₂): λ_{max}(lgε) = 343 (sh), 368 nm (4.54). – MS (70 eV) m/e = 554 (3 % M⁺), 91 (100 %). – ¹H-NMR (CF₃COOH): δ (ppm) = 7.74 (mc, H arom.), 7.37 (mc, H arom.), 4.07 (m, N-CH₂-), 2.50 (s, CH₃), 1.94 (m, -CH₂-).

C₂₈H₂₄N₄O₄S₂ (554.7) Ber.: C 60.63 H 6.18 N 10.10 Gef.: C 60.46 H 6.15 N 10.00.

2.4-Bis(piperidino)-1.3-bis(p-toluolsulfonylimino)-cyclobuten (12b)

Ausb. 2.2 g (80 % d. Th.), Schmp. 264° (DMSO). – IR (KBr): 3030, 2950, 2870, 1598, 1560, 1480, 1270, 1247, 1133, 1075, 718 cm⁻¹. – UV (CH₂Cl₂): λ_{max}(lgε) = 332 (4.39), 375 nm (4.54). – MS (70 eV): m/e = 554 (3 % M⁺), 398 (100 %). – ¹H-NMR (CF₃COOH): δ (ppm) = 7.83 (mc, H arom.), 7.43 (mc, H arom.), 3.76 (m, N-CH₂-), 2.48 (s, CH₃), 1.66 (m, -CH₂-).

C₂₈H₂₄N₄O₄S₂ (554.7) Ber.: C 60.63 H 6.18 N 10.10 S 11.56 Gef.: C 60.38 H 5.89 N 10.03 S 11.64.

Hydrolyseversuche

a) von 11a:

4-Dimethylamino-3-p-toluolsulfonylamino-2-p-toluolsulfonylimino-cyclobutenon (14):

474 mg (1 mmol) 11a werden in 20 ml Wasser nach Zugabe von 0.5 ml konz. Salzsäure zum Sieden erhitzt. Farblose Kristalle, Ausb. 400 mg (90 % d. Th.), Schmp. 205° (Acetonitril). – IR (KBr): 3125, 3070, 2952, 1794, 1693, 1548, 1538, 1440, 1351, 1275, 1125 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CD₃NO₂): δ (ppm) = 10.35 (NH), 8.01 (mc, H arom.), 7.45 (mc, H arom.), 7.32 (mc, H arom.), 3.55 (s, N-CH₃), 2.46 (s, CH₃), 2.41 (s, CH₃).

C₂₀H₂₁N₃O₅S (447.5) Ber.: C 53.68 H 4.73 N 9.39 Gef.: C 53.71 H 4.63 N 9.37.

1-Oxo-2.3-bis(p-toluolsulfonylamino)-4-dimethylamino-cyclobutenyliumperchlorat (15)

474 mg (1 mmol) 11a werden in 5 ml 70-proz. Perchlorsäure gelöst. Nach kurzer Zeit fallen aus der Lösung farblose Kristalle aus, die nach 30 min. abgesaugt werden. Ausb. 410 mg (75 % d. Th.),

Schmp. 197° (Nitromethan). – IR (KBr): 3215, 2938, 1820, 1730, 1574 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CD_3NO_2): δ (ppm) = 8.12 (mc, H arom.), 7.94 (mc, H arom.), 7.61 (mc, H arom.), 7.58 (mc, H arom.), 6.82 (NH), 3.72 (s, N- CH_3), 3.52 (s, N- CH_3), 2.53 (s, CH_3).

$[\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2]\text{ClO}_4$ (547.9) Ber.: C 43.84 H 4.05 N 7.67 Gef.: C 43.74 H 3.97 N 7.77.

Dikalium-3,4-Bis(p-toluolsulfonylimino)-cyclobuten-1,2-diolat (16)

474 mg (1 mmol) 11a werden in 5 ml 2 N KOH 5 min. zum Sieden erhitzt. Farblose Kristalle (Wasser). Ausb. 280 mg (54 % d. Th.), bis 360° nicht schmelzbar. – IR (KBr): 3560, 3070, 3050, 2930, 1763, 1635, 1490, 1392, 1255, 1139, 1098 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ (ppm) = 7.74 (mc, H arom.), 7.13 (mc, H arom.), 3.31 (Wasser), 2.31 (s, CH_3).

$\text{K}_2[\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}_2]$ (514.7) Ber.: C 42.01 H 3.13 N 5.44 Gef.: C 41.96 H 3.08 N 5.26.

b) von 12a

Verbindung 8 aus 12a:

474 mg (1 mmol) 12a werden in 20 ml Wasser suspendiert, mit 0.5 ml konz. Salzsäure versetzt und bis zur klaren Lösung 1 h unter Rückfluß erhitzt. Die beim Erkalten ausfallenden Kristalle werden als p-Toluolsulfonamid identifiziert. Das wäßrige Filtrat wird dreimal mit je 20 ml CHCl_3 ausgeschüttelt, die organischen Phasen vereinigt und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Chloroforms hinterbleibt ein kristalliner Rückstand, der in allen Eigenschaften mit 8 identisch ist. Ausb. 2.1 g (65 % d. Th.).

1-Oxo-2,4-bis(dimethylamino)-3-p-toluolsulfonylamino-cyclobutenyliumperchlorat (18)

a) aus 8: 321 mg (1 mmol) 8 werden in 5 ml 70 proz. Perchlorsäure/Acetanhydrid (1:2) gelöst. Auf Zugabe von 10 ml Äther kristallisieren nach kurzem Anreiben farblose Nadeln aus. Ausb. 350 mg (83 % d. Th.), Schmp. 207° (Acetonitril/Äther). –

b) aus 12a: 474 mg (1 mmol) 12a werden in 5 ml 70proz. Perchlorsäure/Acetanhydrid (1:2) gelöst. Auf Zugabe von 10 ml Äther kristallisieren nach kurzem Anreiben farblose Nadeln aus. Ausb. 316 mg (75 % d. Th.), Schmp. 207° (Acetonitril/Äther). – IR (KBr): 3120, 2955, 1808, 1752, 1645 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$: (CD_3NO_2): δ (ppm) = 7.95 (m, NH), 7.79 (mc, H arom.), 7.44 (mc, H arom.), 3.43 (s, N- CH_3), 3.02 (s, N- CH_3) 2.47 (s, CH_3).

$[\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}]\text{ClO}_4$ (421.8) Ber.: C 42.72 H 4.78 N 9.96 Gef.: C 42.74 H 4.80 N 10.29.

Sulphydrolyseversuche

a) von 11a: 474 mg (1 mmol) 11a werden mit 144 mg (2 mmol) Kaliumhydrogensulfid in 25 ml Äthanol suspendiert und 3 h am Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wurde von den ausfallenden Kristallen abgesaugt, bei denen es sich um das Dithio-qs-1.3-bisdimethylamid (10a) handelt. Ausb. ca. 50 mg. Bei Einsatz von Kaliumhydrogensulfid im Überschuß lassen sich neben 10a auch wechselnde Mengen von 19 isolieren. Das Filtrat wird zur Trockne eingeeengt und mit Chloroform/Wasser ausgeschüttelt. Aus der Chloroformphase lassen sich 80 mg p-Toluolsulfonamid isolieren.

b) von 12a: 474 mg (1 mmol) 12a werden mit 144 mg (2 mmol) Kaliumhydrogensulfid in 25 ml Äthanol suspendiert und 1 h bei Raumtemp. gerührt. Ausb. 160 mg (80 % d. Th.). Die orangefarbenen Kristalle sind in allen Eigenschaften identisch mit 10a.

*Aminolyseversuche**Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von QS-bisamidinen (20)*

a) aus **12a**: 474 mg (1 mmol) **12a** werden in 5 ml Pyridin suspendiert, mit 2 mmol des jeweiligenamins versetzt und 5 min. zum Sieden erhitzt, wobei eine klare Lösung entsteht. Die Aufarbeitung erfolgte unterschiedlich:

*2,4-bis(*t*-butylamino)-1,3-bis(*p*-toluolsulfonylimino)-cyclobuten (20a)*

Aus der klaren Lösung kristallisieren nach 20 min. gelbliche Kristalle aus, die nach 2 h abgesaugt werden. Ausb. 500 mg (94 % d. Th.), Schmp. 290° (Nitromethan). – IR (KBr): 3300, 3070, 3030, 2990, 2978, 2938, 2879, 1598, 1555, 1515, 1505, 1442, 1368, 1258, 1066 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 9.19 (m, NH), 7.75 (mc, H arom.), 7.25 (mc, H arom.), 2.40 (s, CH₃), 1.50 (s, CH₃).

C₂₆H₃₄N₄O₄S₂ (530.7) Ber.: C 58.84 H 6.46 N 10.56 S 12.08 Gef.: C 58.23 H 6.41 N 10.55 S 12.31.

*2,4-Dianilino-1,3-bis(*p*-toluolsulfonylimino)-cyclobuten (20b)*

Die klare gelbe Lösung wird mit 50 ml Äther versetzt. Auf Anreiben fallen gelbe Kristalle aus. Ausb. 340 mg (60 % d. Th.). Schmp. 264° (Nitromethan). – IR (KBr): 3190, 3090, 3070, 2930, 1612, 1599, 1565, 1500, 1450, 1275, 1142, 1069 cm⁻¹. – ¹H-NMR (Trifluoressigsäure): δ (ppm) = 10.53 (m, NH), 7.9–6.9 (m, H arom.), 2.57 (s, CH₃).

C₃₀H₂₆N₄O₄S₂ (570.7) Ber.: C 63.14 H 4.59 N 9.81 S 11.24 Gef.: C 62.82 H 4.36 N 9.97 S 11.03.

*2,4-Bis-(methylamino)-1,3-bis(*p*-toluolsulfonylimino)-cyclobuten (20c)*

Die Lösung wird zur Trockne eingeeengt. Ausb. 110 mg (25 % d. Th.), Schmp. 327° (Zers.) (Nitromethan). – IR (KBr): 3270, 3070, 2960, 1605, 1495, 1370, 1282, 1140, 1066, 743 cm⁻¹. – ¹H-NMR (Trifluoressigsäure): δ (ppm) = 8.77 (q, NH), 7.84 (mc, H arom.), 7.46 (mc, H arom.), 3.44 (d, N-CH₃), 2.52 (s, CH₃).

C₂₀H₂₂N₄O₄S₂ (446.6) Ber.: C 53.79 H 4.97 N 12.55 S 14.36 Gef.: C 53.49 H 4.89 N 12.30 S 14.30.

*2,4-Bis(piperidino)-1,3-bis(*p*-toluolsulfonylimino)-cyclobuten (20d = 12b)*

Aufarbeitung wie **20a**.

Ausb. 330 mg (60 % d. Th.), physikalische Daten siehe bei **12b**.

b) **20a** und **20b** aus **11a**:

474 mg (1 mmol) **11a** werden in 5 ml Pyridin suspendiert, mit 2 mmol des jeweiligenamins versetzt und 5 min. zum Sieden erhitzt. Die Lösung wird eingeeengt und der Rückstand umkristallisiert:

20a: Ausb. 450 mg (85 % d. Th.), Schmp. 290° (Nitromethan)

20b: Ausb. 314 mg (55 % d. Th.), Schmp. 264° (Nitromethan)

*1-Dimethylamino-2-*p*-toluolsulfonylamino-1,2-dehydrocyclobuta[b]chinoxalin (21)*

474 mg (1 mmol) **11a** bzw. **12a** werden in 5 ml Pyridin suspendiert, mit 108 mg (1 mmol) *o*-Phenylendiamin versetzt und zum Sieden erhitzt. Die klare, tiefrot gefärbte Lösung wird nach dem Abkühlen mit 15 ml Äther versetzt. Rote Kristalle. Ausb. 220 mg (60 % d. Th.), Schmp. 199°

(Nitromethan). – IR (KBr): 3280, 3065, 3025, 2935, 1634, 1602, 1532, 1495, 1445, 1252, 1121, 1076 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 8.4 (m, NH), 7.70 (mc, H arom.), 7.22 (mc, H arom.), 7.0–6.5 (m, H arom.), 3.37 (s, N- CH_3), 2.38 (s, CH_3).

$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ (366.4) Ber.: N 15.29 S 8.75 Gef.: N 15.37 S 8.69.

Überführung in die konjugate Säure 22

Lösen von **21** in Trifluoressigsäure und Ausfällen mit Äther ergibt rote Kristalle vom Schmp. 204° ($\text{CF}_3\text{COOH}/\text{Äther}$). – IR (KBr): 3250, 3075, 3041, 2930, 1665, 1620, 1596, 1536, 1483, 1422, 1200, 1150, 1081 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CF_3COOH): δ (ppm) = 8.55 (m, NH), 7.80 (mc, H arom.), 7.40 (mc, H arom.), 7.2–6.6 (m, H arom.), 3.50 (s, N- CH_3), 3.30 (s, N- CH_3), 2.48 (s, CH_3).

$[\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}]\text{C}_2\text{F}_3\text{O}_2$ (480.5) Ber.: C 52.50 H 3.99 N 11.66 S 6.67 Gef.: C 52.56 H 3.76 N 11.44 S 6.69.

Anschrift: Prof. Dr. G. Seitz, Bischofsholer Damm 15, 3 Hannover.

[Ph 752]

Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 559–563 (1977)

Werner Löwe

Über die Reaktion von 3-Acetylchromon mit Acetamidin

Aus dem Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin
(Eingegangen am 14. August 1976)

3-Acetylchromon (**1**) reagiert mit Acetamidin zu einem Acylpyrimidin **5a** und einem Benzopyrano-pyrimidin-Derivat **6**. Das Reaktionsverhalten von **6** wird beschrieben.

The Reaction of 3-Acetylchromone with Acetamide

3-Acetylchromone (**1**) reacts with acetamide forming an acylpyrimidine **5a** and a benzopyranopyrimidine derivative **6**. Reactions of **6** are described.

Nachdem erkannt wurde, daß Chromon-3-aldehyd mit Formamidin zum 5-Hydroxy-5H-[1]-benzopyrano-[4,3d]-pyrimidin, einem cyclischen Halbacetal, reagiert¹⁾, muß-

1 W. Löwe, *Synthesis* 1976, 274.