

Über das Tetrahydrospiro[cyclohexan-1,2'(1'H)-chinazolin]-4'(3'H)-on

Über Heterocyclen, 23. Mitt.

Von

G. Zigeuner und G. Gübitz

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität in Graz

(Eingegangen am 21. April 1970)

Das beim Erhitzen von Cyclohexanon und Harnstoff entstehende Produkt ist nicht als Cyclohexyliden-2-carbamylcyclohex-1-enylamin, sondern als 5',6',7',8'-Tetrahydrospiro[cyclohexan-1,2'(1'H)-chinazolin]-4'(3'H)-on zu formulieren¹. Analog gebaute Verbindungen bilden sich aus Cyclopentanon bzw. Cycloheptanon und Harnstoff. Die genannten Kondensate sind als cyclische β -Carbamylenamine aufzufassen; charakteristisch sind die Reaktivität der zur NH-Gruppe/1' in peri-Stellung befindlichen CH₂-Gruppe bzw. der Kernstelle 4a'.

β -Carbamoyl enamines: 5'.6'.7'.8'-Tetrahydrospiro[cyclohexane-1.2'(1'H)-quinazoline]-4'(3'H)-one. (Heterocycles, XXIII)

The product obtained by heating cyclohexanone with urea has been found to be 5'.6'.7'.8'-tetrahydrospiro[cyclohexane-1.2'(1'H)-quinazoline]-4'(3'H)-one, not cyclohexylidene-2-carbamoylcyclohex-1-enylamine, as was previously assumed¹. Compounds with analogous structures were formed by heating cyclopentanone or cycloheptanone with urea. Characteristic features of this class of compounds, i.e. β -carbamoyl enamines, are the enhanced reactivities of the nuclear 4a'-position and of the methylene group in the peri-position to NH-1'.

A. F. McKay u. a.^{1, 2} bzw. Scarborough und Gould³ haben beim Erhitzen von Harnstoff mit Cyclohexanon bzw. 1-(N-Morpholino)-cyclohexen³ eine Verbindung erhalten, die sie als Cyclohexyliden-2-carbamylcyclohex-1-enylamin (1) ansahen. Die Reaktion soll unter

¹ A. F. McKay, E. J. Tarlton und C. Podesva, J. Org. Chem. **26**, 76 (1961), führten die Umsetzung mit Triäthanolamin durch.

² A. F. McKay, C. Podesva, E. J. Tarlton und J. M. Billy, Canad. J. Chem. **42**, 10 (1964), verwendeten Xylol als Lösungsmittel.

³ H. C. Scarborough und W. A. Gould, J. Org. Chem. **26**, 3720 (1961).

primärer Bildung des Cyclohexylidencyclohexenylamins vor sich gehen, das dann mit Isocyansäure² zum Carbamylderivat **1** reagiert⁴. Als Beweis für die Struktur **1** führen die Autoren¹ die Hydrierung von **1** mit PtO₂ im sauren Medium zum Cyclohexyl-2-carbamyloxylohexylamin (**2**) an.

Gegen die Formulierung **1** sprechen sowohl das NMR-Spektrum als auch das reaktive Verhalten des von *McKay* u. a.^{1, 2} bzw. *Scarborough* und *Gould*³ beschriebenen Kondensates; dieses ist hingegen 5',6',7',8'-Tetrahydrospiro[cyclohexan-1,2'(1'*H*)-chinazolin]-4'(3'*H*)-on (**4a**). Das NMR-Spektrum zeigt u. a. Signale der NH-Gruppen 1' bzw. 3' sowie der Methylene 5' bzw. 8' von **4a**. Hingegen fehlen Signale der CONH₂-Gruppe bzw. der Methylene 2 und 6 des Cyclohexylidenringes von **1**.

Das Entstehen des Cyclohexyl-2-carbamyloxylohexylamins (**2**)¹ bei der Hydrierung von **4a** spricht nicht gegen die Ringstruktur **4a**; es ist bekannt^{5, 6, 7}, daß die Hydrierung einer Reihe von cyclischen Aminen ebenfalls unter Ringöffnung zu linearen Körpern erfolgt. Unsere in dieser Hinsicht unternommenen Versuche zeigten analoge Ergebnisse. Ebenso wie **4a** werden auch das Spiro[cyclohexan-1,2'(1'*H*)-chinazolin]-4'(3'*H*)-on^{8, 9} (**5**) bzw. das von uns aus Hexahydroanthranilamid und Cyclohexanon dargestellte Hexahydrospiro[cyclohexan-1,2'(1'*H*)-chinazolin]-4'(3'*H*)-on (**6**) bei der Hydrierung unter analogen Bedingungen, wie sie von *McKay* u. a.¹ angewandt wurden, in das Cyclohexyl-2-carbamyloxylohexylamin (**2**) übergeführt. Das Entstehen weiterer Hydrierungsprodukte [z. B. des N-Cyclohexylhexahydroanthranilamids (**3**)] wurde nicht beobachtet. Gegenüber der Einwirkung von H₂ und Pt in Äthanol bei Normaldruck, 3 bzw. 50 at ist **4a** indifferent. Bei Behandlung mit Schwefel in siedendem Xylol tritt Dehydrierung zum Spiro[cyclohexan-1,2'(1'*H*)-chinazolin]-4'(3'*H*)-on (**5**) ein.

Im Gegensatz zur Hydrierung im sauren Medium verhalten sich **4a** bzw. **5** gegenüber der Einwirkung von Säuren in der Hitze unterschied-

⁴ Mit der Carbamylierung CH-acider Verbindungen, die beim Erhitzen mit Harnstoff vor sich geht, haben sich *H. C. Scarborough*, *J. Org. Chem.* **26**, 2579, 3717 (1961), bzw. *H. C. Scarborough* und *W. A. Gould*³ eingehend beschäftigt.

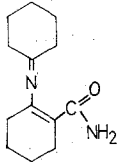
⁵ *E. Bergmann*, *D. Hermann* und *E. Zimkin*, *J. Org. Chem.* **13**, 353 (1948).

⁶ *E. Matter*, *Helv. Chim. Acta* **30**, 1114 (1947).

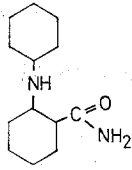
⁷ *M. G. Biressi*, *M. Carissimi* und *F. Ravenna*, *Tetrahedron Letters* **33**, 3949 (1966).

⁸ *H. Böhme* und *H. Böing*, *Arch. Pharm.* **293**, 1011 (1960), setzten 2-Aminobenzamid und Cyclohexanon in alkohol. HCl zu **5** um.

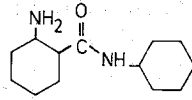
⁹ *S. Somasekhara*, *V. S. Dighe* und *S. L. Mukherjee*, *Chem. Abstr.* **62**, 2775 d (1965), erhielten **5** aus 2-Aminobenzamid, Cyclohexanon und p-Toluolsulfonsäure.



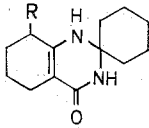
1



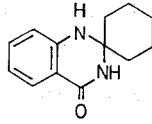
2



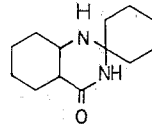
3



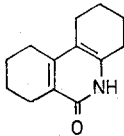
4 a: R=H
b: R=COCH₃



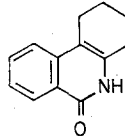
5



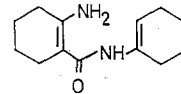
6



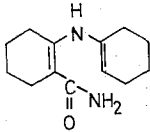
7



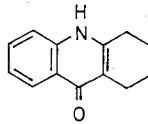
8



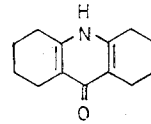
9



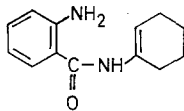
10



11



12



13



14

lich. Während **4 a** mit wenig *p*-Toluolsulfonsäure bzw. konz. HCl in das Octahydrophenanthridon **7**¹⁰ übergeht, bildet sich aus **5** (allerdings nur

¹⁰ **7** wurde von uns auch aus dem Tetrahydro-6-phenanthridon (**8**) mittels katalytischer Hydrierung dargestellt. **8** entsteht nach *H. K. Sen* und *V. Basu*, *J. Indian Chem. Soc.* **6**, 311 (1929), bzw. nach *B. K. Blount*, *W. H. Perkin* und *S. G. Plant*, *J. Chem. Soc.* **1929**, 1975, aus dem Cyclohexanon-2-arbonsäureester und Anilin in der Hitze.

mit konz. HCl) das Tetrahydroacridon **11**^{11, 12}. Das Auftreten der jeweiligen Isomeren, des Octahydroacridons **12**¹³ bzw. des Tetrahydrophenanthridons **8** wurde nicht festgestellt.

Den im sauren Medium erfolgenden Umwandlungen von **4 a**, **5** in das Cyclohexyl-2-carbamyleyclohexylamin (**2**), von **4 a** in das Octahydrophenanthridon **7** bzw. von **5** in das Tetrahydroacridon **11** dürfte die Einstellung eines Gleichgewichtes zwischen **4 a** und den linearen Isomeren **9**, **10** bzw. **5** und **13**, **14** vorausgehen, wobei die Tendenz zur Bildung der Cyclohexenylamine **10**, **14** stärker betont sein könnte; diese würden dann bevorzugt der Hydrierung zu **2** unterliegen.

Beim Erhitzen von **4 a** mit Säuren müßte die Eliminierung der enamintartigen NH₂-Gruppe von **9** durch die o-Stelle des Cyclohexenylamidrestes¹⁴ und damit der Ringschluß zu **7** leichter als die Verdrängung des Carbamyl-NH₂ von **10** durch den Cyclohexenylaminrest eintreten. Umgekehrt wird die Amidgruppe von **14** leichter eliminierbar sein als das aromatisch gebundene NH₂ von **13**, so daß hier ausschließlich Reaktion zum Tetrahydroacridon **11** erfolgt. Über dieses Problem sind weitere Untersuchungen vorgesehen.

Entsprechend der Struktur von **4 a** ist die Kernstelle 8' CH-acid und so z. B. der Kupplung mit Diazoniumsalzen zu **15 a** bzw. der *Mannich*-reaktion zum Tetrahydro-8'-dimethylaminomethylspiro-[cyclohexan-1,2'(1'*H*)-chinazolin]-4'(3'*H*)-on (**15 b**) zugänglich. Mit der 2fach molaren Menge Formaldehyd und Methylamin-HCl entsteht unter Ringschluß zwischen den Kernstellen 8' bzw. 4a' das 5',6',7',8'-Tetrahydro-6'-methyl-4a',8'-propanospiro-(cyclohexan-1,2'(4a'*H*)-pyrido[4,3-*d*]pyrimidin)-4'(3'*H*)-on (**16**), das durch katalytische Hydrierung in das Hexahydroprodukt **17** übergeführt werden kann. Für die Strukturen **15**—**17** sprechen die NMR-Spektren. Bei Behandlung von **4 a** mit Benzaldehyd findet Verdrängung des Cyclohexylidenringes sowie Substitution der Kernstelle 8' unter Bildung von **18** bzw. **19** statt; das 8-Benzyliden-5,6,7,8-tetrahydro-2-phenyl-4(3*H*)-chinazolinon (**18**) konnte von uns auch aus dem Tetrahydro-2-phenyl-4(3*H*)-chinazolinon (**20**¹⁵) mit Benzaldehyd dargestellt werden.

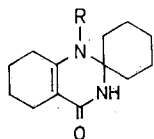
¹¹ **11** bildet sich bei Umsetzung von Cyclohexanon-2-carbonsäureäthylester mit Anilin in der Kälte bei längerem Stehen, *H. K. Sen* und *V. Basu*¹⁰.

¹² *H. Tiedtke*, Ber. dtsh. chem. Ges. **42**, 621 (1909), synthetisierte **11** aus Anthranilsäure und Cyclohexanon.

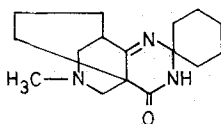
¹³ *A. J. Mechino*, USP 3 244 720; Chem. Abstr. **64**, 17 558 (1966), erhielt **12** durch katalytische Hydrierung von **11**.

¹⁴ *G. Stork*, *A. Brizzolaro*, *H. Landesman*, *J. Szmuszkovicz* und *R. Terrell* beobachteten eine ähnliche Verdrängungsreaktion: Bei Umsetzung des Pyrrolidino-cyclohexens mit Methylvinylketon zum $\Delta^{1,10}$ -Octalon-2 findet Eliminierung des Pyrrolidinrestes durch eine reaktive CH₃-Gruppe statt; *J. Amer. Chem. Soc.* **85**, 211 (1963).

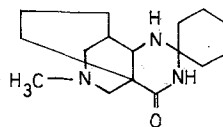
¹⁵ *P. Ch. Mitter* und *A. Bhattacharya*, *J. Indian Chem. Soc.* **4**, 149 (1927).



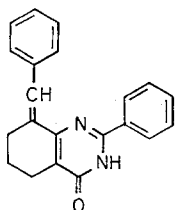
15 a: R = N=N—C₆H₄—CH₃
 b: R = CH₂—N(CH₃)₂



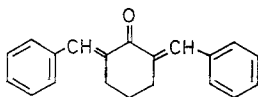
16



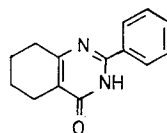
17



18

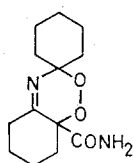


19

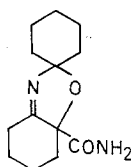


20

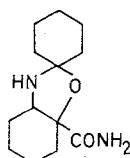
A. F. McKay, J. M. Billy und E. J. Tarlton¹⁶ haben beschrieben, daß das von ihnen als Cyclohexyliden-2-carbamyloxy-cyclohex-1-enylamin (1) angesehene Kondensat mit Sauerstoff zu einem Addukt der Struktur **21** reagiert. Hydrierung mit Zinkstaub in äthanol. KOH bzw. PtO₂ im absol. Äthanol soll zu **22** bzw. **23**, mit PtO₂ im sauren Medium zum Dicyclohexylaminderivat **24** führen. Als Beweis für die Strukturen von **21**, **22** wird die Umwandlung in das Cyclohexanon-dinitrophenylhydrazon (**27 a** bzw. in das Cyclohexan-1,2-dion-bis-(2,4-dinitrophenylhydrazon) (**27 b**) angeführt. Nach den NMR-Spektren handelt es sich in dem aus **4 a** und Sauerstoff entstehenden Körper um das Hydroperoxid **25 a**, das bei stufenweiser Hydrierung in **25 c**, **26 a** bzw. **24** umgewandelt wird. Die Formulierungen **25 a**, **25 c** erklären zwanglos die Spaltung zu **27 a** bzw. **b**.



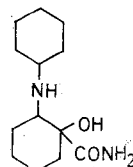
21



22



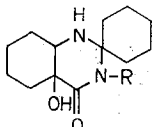
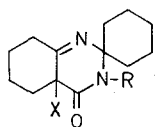
23



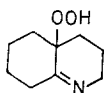
24

Auch bei Einwirkung von Dimethylsulfat auf **4 a** findet neben der Methylierung der NH-Gruppe/3' Hydroperoxidbildung statt. Das 5',6',7',8'-Tetrahydro-4a'-hydroperoxy-3'-methylspiro[cyclohexan-1,2'-(4a'H)-chinazolin]-4'(3'H)-on (**25 b**) wird bei Hydrierung in die 4a'-

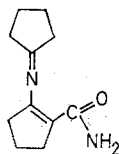
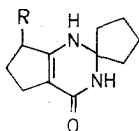
¹⁶ A. F. McKay, J. M. Billy und E. J. Tarlton, J. Org. Chem. **29**, 291 (1964).



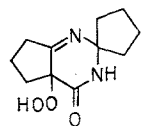
- 25 a: R = H, X = OOH
 b: R = CH₃, X = OOH
 c: R = H, X = OH
 d: R = CH₃, X = OH
- 26 a: R = H
 b: R = CH₃
- 27 a: X = N—NH—C₆H₃(NO₂)₃, X₁ = H
 b: X = X₁ = N—NH—C₆H₃(NO₂)₂



28



30



31

- 29 a: R = H
 b: R = N=N—C₆H₄—CH₃

Hydroxyverbindung **25 d** bzw. das 4a',5',6',7',8',8a'-Hexahydro-4a'-hydroxy-3'-methylspiro[cyclohexan-1,2'(1'H)-chinazolin]-4'(3'H)-on (**26 b**) übergeführt.

Die dem Übergang von **4 a** in **25 a** entsprechende Bildung von Hydroperoxiden aus cyclischen Enaminen ist in der Literatur mehrfach beschrieben worden^{17, 18, 19} (z. B. **28**¹⁸).

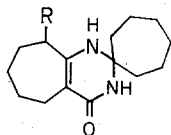
Wie weitere Versuche zeigten, reagieren auch Cyclopentanon bzw. Cycloheptanon mit Harnstoff in siedendem Xylol zu Abkömmlingen des Dihydro-4(3H)-pyrimidinons, dem 6',7'-Dihydrospiro(cyclopentan-1,2'-(1'H)-5'H-cyclopenta[d]pyrimidin)-4'(3'H)-on **29 a** bzw. dem 5',6',7',8'-Tetrahydrospiro(cycloheptan-1,2'(1'H)-9'H-cyclohepta[d]pyrimidin)-4'-(3'H)-on (**32 a**). Im reaktiven Verhalten ähneln **29 a** bzw. **32 a** der Spiroverbindung **4 a**; sie kuppeln mit Diazoniumsalzen zu den entsprechenden p-Tolylazoverbindungen **29 b**, **32 b** und geben mit Sauerstoff Hydroperoxide **31** bzw. **34**. Formaldehyd und Methylamin-HCl führen

¹⁷ B. Witkop und J. B. Patrik, J. Amer. Chem. Soc. **73**, 2188 (1951).

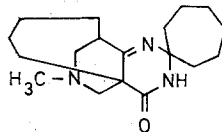
¹⁸ C. A. Cohen und B. Witkop, J. Amer. Chem. Soc. **77**, 6595 (1955).

¹⁹ V. A. Kaminskii, V. J. Vysolskij und M. N. Pilichenko, Chem. Abstr. **71**, 22024 d (1969).

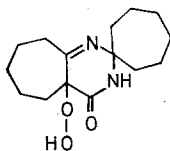
32 a in das 5',6',7',8'-Tetrahydro-6'-methyl-4a',8'-butanospiro(cycloheptan-1,2'(4a'H)-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4'(3'H)-on (**33**)²⁰ über.



- 32 a:** R = H
b: R = N=N—C₆H₄—CH₃



33



34

Abschließend kann gesagt werden, daß das reaktive Verhalten von **4 a**, **29 a** und **32 a** durch die β -Carbamylenaminstruktur bestimmt wird, die sowohl die CH-Acidität der zur NH-Gruppe 1' in peri-Stellung befindlichen CH₂-Gruppe als auch die Reaktivität der Kernstelle 4a' bedingt.

Experimenteller Teil

1. 5',6',7',8'-Tetrahydrospiro[cyclohexan-1,2'(1'H)-chinazolin]-4'(3'H)-on (**4a**)

a) **4 a** wurde nach der Methode von A. F. McKay, C. Podesva, E. J. Tarlton und J. M. Billy² dargestellt.

b) *Acetylderivat 4 b*: 2 g **4 a**, 20 ml Ac₂O und 20 ml Pyridin werden 2 Stdn. am Wasserbad erhitzt und im Vak. eingengt, wobei sich **4 b** abscheidet. Ausb. 1,7 g, Nadeln aus Äthanol, Schmp. 188—190°.

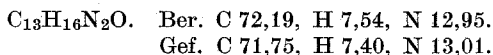
C₁₅H₂₂N₂O₂. Ber. C 68,67, H 8,45, N 10,68.
 Gef. C 68,90, H 8,26, N 10,70.

2. Spiro[cyclohexan-1,2'(1'H)-chinazolin]-4'(3'H)-on (**5**)

4 g **4 a** und 0,7 g Schwefel werden in 50 ml Xylol 5—6 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, der Rückstand nach Entfernen des Lösungsmittels zuerst aus

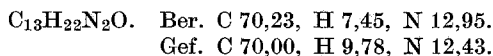
²⁰ Ähnlich wie **4 a** bzw. **32 a** verhalten sich Hexahydro-2(1H)-chinazolinone bzw. -thione gegenüber Formaldehyd und primären Aminen. G. Zigeuner, V. Eisenreich, H. Weichsel und W. Adam, Mh. Chem. **101**, 25. Mitt. dieser Reihe, im Druck.

Toluol und dann aus Äthanol umkristallisiert; Balken, Ausb. 0,4 g, Schmp. und Mischschmp. ^{8, 9}: 213—215°.



3. *4\alpha',5',6',7',8',8\alpha'*-Hexahydrospiro[cyclohexan-1,2' (1'H)-chinazolin]-4' (3'H)-on (6)

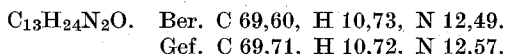
Man erhitzt 1 g Hexahydroanthranilamid und 1 g Cyclohexanon unter Zusatz von 0,1 g p-Toluolsulfonsäure in 30 ml Äthanol 1 Stde. am Wasserbad; nach Einengen der Lösung scheidet sich **6** ab, Nadeln aus Äthanol/H₂O, Ausb. 1,1 g, Schmp. 140—142°.



KMnO₄ in Essigsäure wird nicht entfärbt.

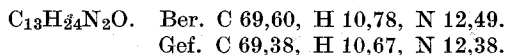
4. *Cyclohexyl-2-carbamylcyclohexylamin* (2)¹

a) Man löst 5,5 g **4 a** in 250 ml absol. Äthanol und 2,5 g konz. HCl, schüttelt mit PtO₂ bei Raumtemp. unter Normaldruck bis zur Aufnahme von 2 Mol H₂, entfernt den Katalysator, engt im Vak. ein und fällt aus dem anfallenden Hydrochlorid die Base **2** durch Zusatz von wäbr. NaOH aus. Nadeln aus Methanol, Ausb. 4,2 g, Schmp. und Mischschmp.¹: 127—128°.



Bei Hydrierung von **4 a** mit PtO₂ in Äthanol bei 3 bzw. 50 at bzw. mit Raney-Ni bei Normaldruck blieb **4 a** unverändert.

b) 2 g **5** werden in 250 ml absol. Alkohol und 1 g konz. HCl gelöst und mit PtO₂ bei Normaldruck und 20° bis zur Aufnahme von 4 Mol H₂ geschüttelt. Aufarbeitung wie sub 4 a); Nadeln, Ausb. 1,5 g, Schmp. und Mischschmp. mit dem nach 4 a) erhaltenen Produkt **2**: 127—128°.



c) 2 g **6** werden in 200 ml absol. Äthanol mit 1 ml konz. HCl mit PtO₂ bis zur Aufnahme von 1 Mol H₂ geschüttelt und wie sub 4 a) aufgearbeitet. Ausb. 1,6 g **2**, Schmp. und Mischschmp. mit dem nach 4 a) hergestellten Produkt **2**: 127—128°.

5. *1,2,3,4,7,8,9,10-Octahydro-6-phenanthridon* (7)

a) 2 g **4 a** werden mit 1 g p-Toluolsulfonsäure in einem Kölbchen mit aufgesetztem Steigrohr 20 Min. bei 220° geschmolzen. Statt p-Toluolsulfonsäure kann auch konz. HCl zugetropft werden. Nach Anreiben mit Alkohol wird mit Wasser gewaschen und aus Äthanol/H₂O umkristallisiert. Ausb. 1,1 g, Nadeln, Schmp. 287—289°.

b) 2 g 7,8,9,10-Tetrahydro-6-phenanthridon (**8**)¹⁰ werden in 100 ml Äthanol und 10 ml konz. HCl mit PtO₂ 48 Stdn. bei 3 at und 20° bis zur Aufnahme von 2 Mol H₂ geschüttelt und eingengt, wobei sich **7** abscheidet.

Ausb. 1 g, Schmp. und Mischschmp. mit dem nach 5 a) erhaltenen Produkt: 287—289°.

$C_{13}H_{17}NO$. Ber. C 76,81, H 8,43, N 6,89.
Gef. C 76,67, H 8,46, N 6,87.

6. 1,2,3,4-Tetrahydro-9-acridon (11)

Man erhitzt 2 g **5** unter Zutropfen von konz. HCl 20 Min. auf 220°, reibt nach dem Erkalten mit Alkohol an und kristallisiert aus Äthanol um; Balken, Ausb. 1 g, Schmp. und Mischschmp.¹²: 355—358°.

$C_{13}H_{13}NO$. Ber. C 78,37, H 6,57, N 7,63.
Gef. C 78,11, H 6,50, N 7,19.

7. 5',6',7',8'-Tetrahydro-8-p-tolylazospiro[cyclohexan-1,2'(1'H)-chinazolin]-4'(3'H)-on (15a)

2 g **4 a** werden in Äthanol mit einer Diazoniumlösung (0,7 g p-Toluidin, 0,5 g Na-Nitrit, 12 ml verd. HCl, 70 ml H₂O) tropfenweise unter gleichzeitigem Zufügen von 12 ml 10proz. wäbr. NaOH versetzt und anschließend mit H₂O verdünnt, wobei **15 a** anfällt. Gelbe Nadeln aus Äthanol, Ausb. 2,5 g, Schmp. 162—164°.

$C_{20}H_{26}N_4O$. Ber. C 70,87, H 7,74, N 16,56.
Gef. C 71,13, H 7,70, N 16,37.

8. 5',6',7',8'-Tetrahydro-8'-dimethylaminomethylspiro[cyclohexan-1,2'(1'H)-chinazolin]-4'(3'H)-on (15b)

Man erhitzt 2 g **4 a**, 0,85 g Dimethylamin-HCl und 1 ml 35proz. Formaldehydlösung in 50 ml Äthanol 2 Stdn. zum Sieden, entfernt das Lösungsmittel, löst das zurückbleibende Hydrochlorid in Wasser und fällt die Base **15 b** mit 10proz. wäbr. NaOH aus. Nadeln aus Cyclohexan, Ausb. 1,2 g, Schmp. 162—165°.

$C_{16}H_{27}N_3O$. Ber. C 69,27, H 9,81, N 15,15.
Gef. C 69,43, H 9,65, N 14,94.

9. 5',6',7',8'-Tetrahydro-6'-methyl-4a',8'-propanospiro(cyclohexan-1,2'(4a'H)-pyrido[4,3-d]pyrimidin)-4'(3'H)-on (16)

2 g **4 a**, 0,68 g Methylamin-HCl und 2 ml 35proz. Formaldehydlösung in 50 ml Äthanol werden 20 Min. am Wasserbad erhitzt, und wie sub 8) aufgearbeitet. Nadeln aus Äthanol/H₂O, Ausb. 1,1 g **16**; Schmp. 160—162°.

$C_{16}H_{25}N_3O$. Ber. C 69,78, H 9,15, N 15,26.
Gef. C 69,75, H 9,03, N 15,15.

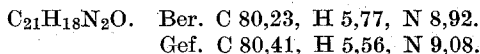
10. 4a',5',6',7',8',8a'-Hexahydro-6'-methyl-4a',8'-propanospiro-(cyclohexan-1,2'(1'H)-pyrido[4,3-d]pyrimidin)-4'(3'H)-on (17)

Man hydriert 3 g **16** in absol. Äthanol mit PtO₂ 60 Stdn. bei 3 at und reibt den nach Aufarbeitung wie sub 4 a) verbleibenden Rückstand mit Essigester an. Nadeln aus Äthanol/H₂O, Ausb. 1,6 g **17**; Schmp. 188—190°.

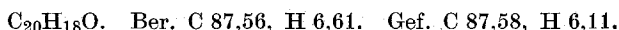
$C_{16}H_{27}N_3O$. Ber. C 69,27, H 9,81, N 15,15.
Gef. C 69,44, H 9,90, N 15,10.

11. 8-Benzyliden-5,6,7,8-tetrahydro-2-phenylchinazolin-4(3H)-on (18)

a) Man erhitzt 2 g **4 a** mit 4 g Benzaldehyd und wenig p-Toluolsulfonsäure 30 Min. zum Sieden (Steigrohr!), extrahiert das nach dem Erkalten anfallende Produkt mehrmals mit Äther und kristallisiert das Ungelöste aus Butanol/Äthanol um. Nadeln, Ausb. 1,2 g, Schmp. 284—286°.



b) 1,3-Dibenzyliden-2-cyclohexanon (19). Der sub 11 a) erhaltene Ätherauszug wird zur Trockene eingeeengt und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Gelbe Plättchen, Ausb. 0,9 g, Schmp. und Mischschmp.²¹: 114—116°.



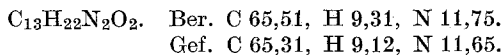
c) 1 g 5,6,7,8-Tetrahydro-2-phenylchinazolin-4(3H)-on (20)¹⁵ wird wie sub 11 a) mit Benzaldehyd behandelt. Ausb. 0,9 g, Schmp. und Mischschmp. mit dem nach 11 a) hergestellten Produkt **18**: 284—286°. (C₂₁H₁₈N₂O).

12. a) 5',6',7',8'-Tetrahydro-4a'-hydroperoxy Spiro[cyclohexan-1,2' (4a'H)-chinazolin]-4'(3'H)-on (25 a)

Durch eine Lösung von 20 g **4 a** in CHCl₃ wird während 12 Stdn. Sauerstoff durchgeleitet und das abgeschiedene Produkt aus Äthanol umkristallisiert. Nadeln, Ausb. 20 g, Schmp. und Mischschmp.¹⁶ 194°.

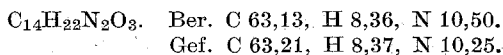
b) 5',6',7',8'-Tetrahydro-4a'-hydroxy Spiro[cyclohexan-1,2' (4a'H)-chinazolin]-4'(3'H)-on (25 c). Man erhitzt 5 g **25 a** mit 25 g Zinkstaub in Äthanol. KOH (25 g KOH in 500 ml Alkohol) 30 Min. unter Rückfluß, filtriert in der Hitze und entfernt das Lösungsmittel; Nadeln aus Essigester, Ausb. 3 g, Schmp. und Mischschmp.¹⁶ 139—140°.

c) 4a',5',6',7',8',8a'-Hexahydro-4a'-hydroxy Spiro[cyclohexan-1,2' (1'H)-chinazolin]-4'(3'H)-on (26 a). 3 g **25 a** werden in 300 ml absol. Äthanol mit PtO₂ bei Raumtemp. hydriert. Nadeln aus Essigester, Ausb. 2 g, Schmp. und Mischschmp.¹⁶ 185—186°.



13. 5',6',7',8'-Tetrahydro-4a'-hydroperoxy-3'-methyl Spiro[cyclohexan-1,2' (4a'H)-chinazolin]-4'(3'H)-on (25 b)

a) 4 g **4 a** werden mit 5 g Dimethylsulfat in 50 ml Dioxan oder Toluol 5 Stdn. erhitzt, das Lösungsmittel im Vak. entfernt, der Rückstand mit 10proz. wäßr. KOH bis zur alkalischen Reaktion versetzt und mit Äther extrahiert. Nadeln aus Äthanol, Ausb. 2 g, Schmp. 169—171°.



²¹ P. Petrenko-Kritschenko und E. Arzibascheff, Ber. dtsh. chem. Ges. **29**, 2051 (1896).

b) 5',6',7',8'-Tetrahydro-4a'-hydroxy-3'-methylspiro[cyclohexan-1,2'(4a'H)-chinazolin]-4'(3'H)-on (**25 d**). 5,3 g **25 b** werden analog 12 b) behandelt. Nadeln aus Essigester, Ausb. 3 g, Schmp. 116—118°.

$C_{14}H_{22}N_2O_2$. Ber. C 67,17, H 8,85, N 11,20.
Gef. C 67,04, H 8,74, N 11,24.

c) 4a',5',6',7',8',8a'-Hexahydro-4a'-hydroxy-3'-methylspiro[cyclohexan-1,2'(1'H)-chinazolin]-4'(3'H)-on (**26 b**). Man hydriert 2,6 g **25 b** wie sub 12 c). Nadeln aus Acetonitril, Ausb. 1,3 g, Schmp. 95—97°.

$C_{14}H_{24}N_2O_2$. Ber. C 66,65, H 9,55, N 11,10.
Gef. C 67,04, H 9,80, N 10,99.

14. 6',7'-Dihydrospiro(cyclopentan-1,2'(1'H)-5'H-cyclopenta[d]-pyrimidin)-4'(3'H)-on (**29 a**)

24 g Harnstoff und 17 g Cyclopentanon werden in 20 ml Xylol und 70 ml Dimethylformamid am Wasserabscheider 2—3 Stdn. erhitzt, anschließend eingengt, mit 30proz. Äthanol versetzt und das Reaktionsprodukt mit Wasser gewaschen. Plättchen aus Äthanol, Ausb. 19,8 g, Schmp. und Mischschmp. mit dem bisher als Cyclopentyliden-2-carbamylcyclopent-1-enylamin (**30**)² aufgefaßten Produkt 237—238°.

$C_{11}H_{16}N_2O$. Ber. C 68,71, H 8,39, N 14,58.
Gef. C 68,81, H 8,25, N 14,58.

15. 6',7'-Dihydro-7'-p-tolylazospiro(cyclopentan-1,2'(1'H)-5'H-cyclopenta[d]pyrimidin)-4'(3'H)-on (**29 b**)

Man kuppelt 2 g **29 a** in 40 ml Äthanol mit einer p-Tolyldiazoniumchloridlösung wie sub 7). Gelbe Balken aus Äthanol, Ausb. 2 g, Schmp. 128—130°.

$C_{18}H_{22}N_4O$. Ber. C 69,65, H 7,14, N 18,05.
Gef. C 69,46, H 6,98, N 17,97.

16. 6',7'-Dihydro-4a'-hydroperoxy-4a'-methylspiro(cyclopentan-1,2'(4a'H)-5'H-cyclopenta[d]pyrimidin)-4'(3'H)-on (**31**)

20 g **29 a** geben nach Behandlung wie sub 12 a) 18 g **31**. Nadeln aus Essigester, Schmp. 148—149°.

$C_{11}H_{16}N_2O_3$. Ber. C 58,92, H 12,49, N 7,19.
Gef. C 58,94, H 12,48, N 7,22.

17. 5',6',7',8'-Tetrahydrospiro(cycloheptan-1,2'(1'H)-9'H-cyclohepta[d]pyrimidin)-4'(3'H)-on (**32 a**)

Aus 24 g Harnstoff und 22 g Cycloheptanon entstehen nach Umsetzung wie sub 14) 17 g **32 a**. Plättchen aus Äthanol/H₂O, Schmp. 174—177° (evak. Kapillare).

$C_{15}H_{24}N_2O$. Ber. C 72,54, H 9,74, N 11,28.
Gef. C 72,25, H 9,72, N 11,37.

18. 5',6',7',8'-Tetrahydro-9'-p-tolylazospiro(cycloheptan-1,2'(1'H)-9'H-cyclohepta[d]pyrimidin)-4'(3'H)-on (32 b)

2 g **32 a** werden wie sub 15) umgesetzt. Balken aus Äthanol, Ausb. 2,5 g, Schmp. 130—138°.

$C_{22}H_{30}N_4O$. Ber. C 72,18, H 8,25, N 15,29.
Gef. C 71,95, H 8,20, N 15,39.

19. 5',6',7',8'-Tetrahydro-4a',8'-butano-6'-methylspiro(cycloheptan-1,2'(4a'H)-pyrido[4,3-d]pyrimidin)-4'(3'H)-on (33)

2,3 g **32 a**, 0,7 g Methylamin-HCl und 2 ml 35proz. Formaldehydlösung werden in 25 ml Äthanol 30 Min. unter Rückfluß erhitzt und wie sub 8) aufgearbeitet. Balken aus Äthanol/H₂O, Ausb. 2 g, Schmp. 150—152°.

$C_{18}H_{29}N_3O$. Ber. C 71,25, H 9,63, N 13,85.
Gef. C 71,22, H 9,62, N 13,86.

20. 5',6',7',8'-Tetrahydro-4a'-hydroperoxy spiro(cycloheptan-1,2'(4a'H)-9'H-cyclohepta[d]pyrimidin)-4'(3'H)-on (34)

20 g **32 a** werden analog wie sub 12 a) behandelt. Plättchen aus Äthanol, Ausb. 21 g, Schmp. 162—163°.

$C_{15}H_{24}N_2O_3$. Ber. C 64,27, H 8,62, N 9,99.
Gef. C 64,19, H 8,57, N 10,01.

NMR-Spektren

- 4 a:** NH/3 3,30^b ppm; NH/1' 4,12^b ppm; CH₂—C=C—CH₂ 7,96^b ppm;
7 CH₂ 8,2—8,8^b ppm.
- 4 b:** NH/3' 3,62^b ppm; COCH₃ 7,83^s ppm; 9 CH₂ 7,6—8,6^m ppm.
- 15 b:** NH/3' 2,05^b ppm; NH/1' 4,87^b ppm; N(CH₃)₂ 7,73^s ppm.
- 16:** NH/3' 2,0^b ppm; N—CH₃ 7,87^s ppm; 10 CH₂ 7,6—8,6^m ppm.
- 25 a:** OOH — 1,80^s ppm; NH/3' 1,70^b ppm; CH₂/8', CH₂/5' 7,67^m,
7,92^m ppm; 7 CH₂ 8,0—8,80^m ppm.
- 25 c:** NH/3' 2,5^b ppm; OH 5,7^s ppm; CH₂/8', CH₂/5', 7,2^m, 7,8^m ppm;
7 CH₂ 8,4^m ppm.
- 26 a:** NH/3' 3,0^b ppm; OH 6,2^s ppm; CH₂/8', 6,9^m ppm; 9 CH₂ 8,4^m ppm.
- 25 b:** OOH — 1,7^s ppm; NCH₃ 6,3^s ppm; CH₂/8', 7,8^m ppm; 8 CH₂ 8,3^m ppm.
- 25 d:** NCH₃ 6,3^s ppm; OH 7,0^s ppm; 9 CH₂ 7,5—8,4^m ppm.
- 29 a:** NH/3' 3,0^b ppm; NH/1' 3,29^b ppm; 7 CH₂ 7,65—8,60^m ppm.
- 31:** OOH — 2,02^s ppm; NH/3' 1,28^b ppm; 7 CH₂ 7,45—8,20^m ppm.
- 32 a:** NH/3' 4,50^b ppm; NH/1' 5,45^b ppm; 11 CH₂ 7,50—8,90^m ppm.
- 33:** NH/3' 2,75^b ppm; N/CH₃ 7,59^s ppm; CH/9 6,70^{dd} ppm; 10 CH₂
7,70—8,50^m ppm.
- 34:** OOH — 1,62^s ppm; NH/3' 1,75^b ppm; CH₂/9' 7,20—7,60^m ppm;
10 CH₂ 7,70—8,70^m ppm.