

Zur Reaktion von cyclischen Ketonen mit Thioharnstoff bzw. Ammonrhodanid

Über Heterocyclen, 24. Mitt.

Von

G. Zigeuner, G. Gübitz und V. Eisenreich

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Graz

(Eingegangen am 21. April 1970)

Cyclische Ketone reagieren mit Thioharnstoff bzw. Ammonrhodanid je nach den eingehaltenen Bedingungen zu Abkömmlingen des Dihydro-2(1*H*)-pyrimidinthions bzw. Dihydro-4(3*H*)-pyrimidinthions.

Reaction of Cyclic Ketones with Thiourea or Ammonia, resp. (Heterocycles XXIV)

Cyclic ketones have been found to react with thiourea or ammonium thiocyanate according to reaction conditions to give derivatives of dihydro-2(1*H*)-pyrimidinthione or dihydro-4(3*H*)-pyrimidinthione, resp.

Nach Podesva und McKay¹ bzw. Podesva, Tarlton und McKay² führt die Umsetzung von Cyclohexanon bzw. Cyclohexyliden-cyclohexanon mit Thioharnstoff im sauren Medium zum 1-(2-Cyclohexenyl-cyclohexenylthioharnstoff) (1); 1 soll sich auch aus Cyclohexyliden-cyclohexanon mit NH₄CNS³ bzw. als Nebenprodukt der Behandlung von Cyclohexanon mit CS₂ und NaNH₂⁴ bilden.

Mit der Reaktion von cyclischen Ketonen mit Thioharnstoff im inerten Medium beschäftigen sich McKay et al.⁵ sowie Hartmann und Mayer³. McKay et al.⁵ fassen das mit Cyclohexanon erhaltene Kondensat als Cyclohexyliden-2-thiocarbamylecyclohex-1-enylamin (3) auf; hin-

¹ C. Podesva und A. F. McKay, U.S.-Pat. 2 948 752; B.-Pat. 862 251, Chem. Abstr. 55, 16 451f., 25 860a (1961).

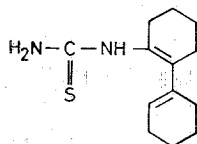
² C. Podesva, E. J. Tarlton und A. F. McKay, Canad. J. Chem. 40, 1403 (1962).

³ H. Hartmann und R. Mayer, J. prakt. Chem. [4] 30, 87 (1965).

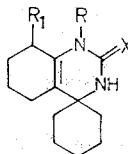
⁴ T. Takeshima, T. Hayashi, M. Muraoka und T. Matsuoka, J. Org. Chem. 32, 980 (1967).

⁵ A. F. McKay, C. Podesva, E. J. Tarlton und J. M. Billy, Canad. J. Chem. 42, 10 (1964); zur Reaktion von Cyclohexanon mit Harnstoff vgl. noch A. F. McKay, E. J. Tarlton und C. Podesva, J. Org. Chem. 26, 76 (1961).

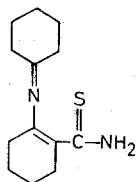
gegen schreiben *Hartmann* und *Mayer*³ der beim Erhitzen von Cyclohexanon mit Thioharnstoff bzw. Ammonrhodanid entstehenden Verbindung die Struktur **2 a** zu.



1



2



3

- a: R=R₁=H, X=S
 b: R=R₁=H, X=O
 c: R = CH₃, R₁ = H, X = S
 d: R = CH₃, R₁ = H, X = O
 e: R = C₂H₅, R₁ = H, X = S
 f: R = C₂H₅, R₁ = H, X = O
 g: R = H, R₁ = CH₂N(CH₃)₂, X = S
 h: R = H, R₁ = CH₂NC₅H₁₀, X = S
 i: R = CH₃, R₁ = CH₂NC₅H₁₀, X = S

Nach unseren Untersuchungen entsteht aus Cyclohexanon bzw. Cyclohexylidencyclohexanon, Thioharnstoff und Säuren^{1, 2} bzw. aus Cyclohexylidencyclohexanon und Ammonrhodanid³ bzw. Cyclohexanon, CS₂ und NaNH₂⁴ das 5',6',7',8'-Tetrahydrospiro[cyclohexan-1,4'(1'H)-chinazolin]-2'(3'H)-thion (**2 a**)^{6, 7}. Die Umsetzung von Cyclohexanon mit Thioharnstoff^{3, 5} bzw. Ammonrhodanid³ in inerten Lösungsmitteln in der Hitze führt zum 5',6',7',8'-Tetrahydrospiro[cyclohexan-1,2'(1'H)-chinazolin]-4'(3'H)-thion (**4 a**)⁸.

⁶ Hierüber wurde schon kurz berichtet: *G. Zigeuner, W. Adam* und *H. Weichsel*, *Mh. Chem.* **97**, 55 (1966). Zu Abkömmlingen des Dihydro-2(1H)-pyrimidinons (**2 b**) führt die Umsetzung von cyclischen Ketonen bzw. deren durch Aldolreaktion entstehenden Dimeren mit Harnstoffen im sauren Medium; vgl. hierzu auch *G. Zigeuner, V. Eisenreich, H. Weichsel* und *W. Adam*, *Mh. Chem.* **101**, 1731 (1970).

⁷ Cyclohexanon bzw. Cyclopentanon reagieren mit Thioharnstoff nach *H. Jaenecke*, *Z. Chem.* **6**, 109 (1966), zu **2 a** bzw. **12 a**. Nähere Angaben über die Durchführung der Reaktion fehlen.

⁸ Die analoge Struktur **4 b** weist das aus Cyclohexanon und Harnstoff beim Erhitzen in inerten Lösungsmitteln entstehende Kondensat auf. *G. Zigeuner* und *G. Gübitz*, *Mh. Chem.* **101**, 1547 (1970).

Cyclohexanon reagiert demnach mit Thioharnstoff im sauren Medium bzw. z. T. auch mit CS_2 und NaNH_2 ⁹ unter Dimerisierung zu einem Dihydro-2(1*H*)-pyrimidinthion (2 a). Hingegen gibt die Einwirkung von Thioharnstoff bzw. NH_4CNS auf Cyclohexanon in inerten Lösungsmitteln^{3, 5, 9} (wohl unter Thiocarbamylierung des intermediär entstehenden Cyclohexylidencyclohexenylamins in der von *McKay* et al.⁵ für die Umsetzung von Cyclohexanon mit Harnstoff diskutierten Weise und sekundären Ringschluß) ein Dihydro-4(3*H*)-pyrimidinthion (4 a).

Die Beobachtung, wonach 1³ bzw. 2 a³ (nach unseren Ergebnissen 2 a bzw. 4 a) bei Behandlung mit wäbr. NaOH bzw. verd. HCl ineinander übergehen, konnte nicht bestätigt werden.

Tetrahydrospiro[cyclohexan-1,4'(1'*H*)-chinazolin]-
2'(3'*H*)-thione (2 a, 2 c, 2 e)

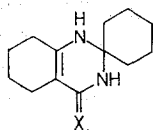
Zur Darstellung von 2 a bzw. der 1-Alkylderivate 2 c, 2 e¹¹ erhitzt man Cyclohexenyl-cyclohexanon mit Thioharnstoffen in wäbr.-alkohol. salzsaurer Lösung. In der Reaktivität von 2 a, 2 c, 2 e zeigen sich deutliche Parallelen zu den Dihydro-2(1*H*)-pyrimidinthionen¹⁰.

⁹ Analog dem Cyclohexanon verhalten sich Diäthylketon bzw. Propiophenon; mit NH_4CNS bzw. Thioharnstoff im inerten Medium entstehen das 2,2,6-Triäthyl-1,2-dihydro-5-methyl-4(3*H*)-pyrimidinthion bzw. das 2-Äthyl-1,2-dihydro-5-methyl-2,6-diphenyl-4(3*H*)-pyrimidinthion. Für die Strukturen spricht die Lage der C=C-Bande im IR-Spektrum (1570 bzw. 1575 k), *Hartmann* und *Mayer*³ fassen diese Verbindungen als Dihydro-2(1*H*)-pyrimidinthione auf. Im Gegensatz zu Äthylketonen bzw. Cyclohexanon reagieren aliphatische bzw. fettaromatische Methylketone mit Thioharnstoff bzw. NH_4CNS im inerten Medium unter Dimerisierung zu Dihydro-2(1*H*)-pyrimidinthionen. (Zusammenfassende Darstellung vgl.¹⁰) Analogien zur Reaktion von Ketonen mit CS_2 und NH_3 sind unverkennbar: Cyclohexanon reagiert zum Tetrahydrospiro[cyclohexan-1,2'(1'*H*)-4'*H*-3',1'-benzothiazin]-4'-thion⁴; zur gleichen Reaktion des Cycloheptanons vgl. *T. Takeshima*, *M. Yokoyama*, *T. Imamoto*, *M. Akano* und *H. Asaba*, *J. Org. Chem.* **34**, 730 (1969). Aceton gibt unter Aldolreaktion über das 6-Hydroxy- bzw. 6-Amino-4,4,6-trimethyl-tetrahydro-2*H*-1,3-thiazin-2-thion (*T. Takeshima*, *T. Imamoto*, *M. Yokoyama*, *K. Yamamoto* und *M. Akano*, *J. Org. chem.* **33**, 2877 [1968]) das Dihydro-4,4,6-trimethyl-2(1*H*)-pyrimidinthion (*R. Sayre*, *J. Amer. Chem. Soc.* **77**, 6689 [1955]). Methyläthylketon verhält sich je nach den eingehaltenen Bedingungen wie Cyclohexanon bzw. Aceton, *T. Takeshima* et al., l. c., 2878. Dimerisierung des Cyclohexanons tritt erst bei Verwendung von NaNH_2 ein (1⁴ bzw. 2 a).

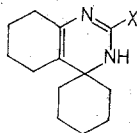
¹⁰ *G. Zigeuner*, *A. Frank*, *H. Dujmovits* und *W. Adam*, *Mh. Chem.* **101**, 1415 (1970).

¹¹ 1-Alkylverbindungen (2 c, 2 e) können nach *H. Jaenecke*, *Z. Chem.* **8**, 383 (1968) nach der Methode von *R. A. Mathes*, *F. D. Stewart* und *F. Swedish*, *J. Amer. Chem. Soc.* **70**, 1452 (1948), aus den entsprechenden Isothiocyanatoketonen und primären Aminen erhalten werden.

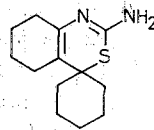
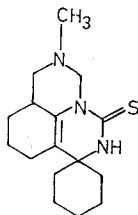
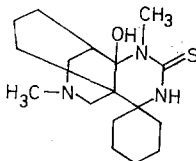
Bei der Einwirkung von H_2O_2 im alkalischen Medium gehen **2 a**, **2 c**, **2 e** in die in der Struktur gesicherten Oxoverbindungen **2 b**, **2 d**, **2 f** über⁶. Behandlung von **2 a** mit H_2O_2 im neutralen Medium gibt die Sulfonsäure **5 a**, Methylierung mit Methyljodid das Methylthioderivat **5 b**, Umsetzung mit $POCl_3$ das 2-Amino-5',6',7',8'-tetrahydro-spiro(cyclohexan-1,4'-4'*H*-3',1'-benzothiazin) (**6**)¹².

**4**

a: X=S
b: X=O

**5**

a: X=SO₃H
b: X=SCH₃

**6****7****8**

Mit Formaldehyd und sekundären Aminen reagieren **2 a** bzw. **2 c** zu den 8-Dialkylaminoverbindungen **2 g**—**2 i**. Formaldehyd und Methylamin führen **2 a** bzw. **2 c** unter Ringschluß zwischen den Kernstellen 1' und 8' bzw. 4 a' in das Hexahydro-2'-methylspiro(cyclohexan-1,7'-(1'*H*)-pyrimido[5,6,1-*ij*]chinazolin)-5'(6'*H*)-thion (**7**) bzw. das Hexahydro-8a'-hydroxy-1',6'-dimethyl-4a',8'-propanospiro-(cyclohexan-1,4'(1'*H*)-

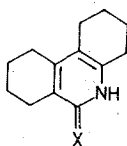
¹² G. Jaenecke, Z. Chem. **6**, 109 (1966) erhielt **6** aus Cyclohexanon und Thioharnstoff (keine näheren Angaben). A. K. Bhattacharya, Ind. J. Chem. **5** (2), 62 (1967), stellte **6** aus Cyclohexanon bzw. 2-(1-Chlorcyclohexyl-1)-cyclohexanon mit Bis(formamidindisulfid)dihydrochlorid dar; daneben entsteht **2 a**. A. C. Ritchie und E. R. Habock, Südafr. Pat. 67,07 433; Chem. Abstr. **70**, 87824 (1969) synthetisierten **6** durch Erhitzen von Cyclohexanon und Thioharnstoff mit konz. HCl.

pyrido[4,3-*d*]pyrimidin)-2'(3'*H*)-thion (8)¹³ über. Die Strukturen 7 bzw. 8 sind mit den NMR-Spektren vereinbar.

Tetrahydrospiro[cyclohexan-1,2'(1'*H*)-chinazolin]-
4'(3'*H*)-thion (4 a)

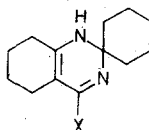
Das NMR-Spektrum von 4 a enthält u. a. Signale der NH-Gruppen 1' und 3' sowie der CH₂-Gruppen 5' und 8'. Für die Konstitution 4 a spricht auch die Synthese aus 4 b⁸ und P₄S₁₀ bzw. die Umwandlung in 4 b durch H₂O₂ in wäßr. NaOH. Einwirkung von Methyljodid bzw. H₂O₂ im neutralen Medium gibt die Spiroverbindungen 10 a, 10 b¹⁴.

Analog der Reaktion von 4 b zu 9 b⁸ wird 4 a beim Erhitzen mit p-Toluolsulfonsäure bzw. konz. HCl in das Octahydrophenanthridin-6(5*H*)-thion (9 a) umgewandelt; zu 9 a führt auch die Behandlung des Octahydrophenanthridons 9 b⁸ mit P₄S₁₀. Engt man eine Lösung von 4 a in wäßr. HCl im Vak. ein, so erhält man das stabile Hydrochlorid von 4 a.



9

a: X=S
b: X=O



10

a: X=SCH₃
b: X=SO₃H

Mit Formaldehyd und den Hydrochloriden primärer bzw. sekundärer Amine setzt sich 4 a im Unterschied zu 4 b nicht um.

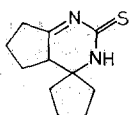
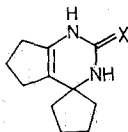
Zur Reaktion von Cyclopentanon mit Thioharnstoff bzw.
Ammonrhodanid

Nach *Hartmann* und *Mayer*³ reagieren Cyclopentanon und Thioharnstoff bzw. Ammonrhodanid in siedendem Toluol bzw. n-Hexanol zu einer Spiroverbindung 11, die nach dem IR- bzw. NMR-Spektrum jedoch als 6',7'-Dihydrospiro(cyclopentan-1,4'(1'*H*)-5'*H*-cyclopenta[*d*]pyrimidin)-2'(3'*H*)-thion (12 a) vorliegt (vgl. auch ⁷). Ebenfalls zu 12 a

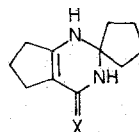
¹³ Analog verhalten sich die Oxoverbindungen 2 b, 2 d, 2 f: *G. Zigeuner, V. Eisenreich, W. Adam und H. Weichsel, Mh. Chem. 101, 1731 (1970).*

¹⁴ Die Verbindungen 10 a und 10 b wurden schon von *Hartmann* und *Mayer*³ dargestellt, aber als Spirocyclohexan-1,4'-chinazoline (5 a, 5 b) beschrieben.

führt die Umsetzung des Cyclopentylidencyclopentanons mit Thioharnstoff im sauren Medium bzw. die Einwirkung von P_4S_{10} in Xylol auf das aus Cyclopentanon und Harnstoff mit HCl entstehende Oxoderivat **12 b**¹³.

**11****12**

a: X=S
b: X=O

**13**

a: X=S
b: X=O

Anders als Cyclohexanon, aber in Analogie zu aliphatischen und fettaromatischen Methylketonen⁹ geht also Cyclopentanon mit Thioharnstoff bzw. NH_4CNS im inerten Medium unter den oben erwähnten Reaktionsbedingungen³ in ein Dihydro-2(1*H*)-pyrimidinthion (**12 a**) über. Verhindert man die Aldolreaktion des Cyclopentanons durch langsames Zutropfen von Cyclopentanon zu einer siedenden Lösung von Thioharnstoff in Xylol, so entsteht das 6',7'-Dihydrospiro(cyclopentan-1,2'(1'*H*)-5'*H*-cyclopenta[*d*]-pyrimidin)-4'(3'*H*)-thion (**13 a**) in guter Ausbeute. Für die Formulierung **13 a** sprechen die Synthese aus dem Dihydrospiro(cyclopentan-1,2'(1'*H*)-cyclopenta[*d*]pyrimidin)-4'(3'*H*)-on (**13 b**)⁸ mittels P_4S_{10} sowie das IR- (C=C 1572 k) bzw. NMR-Spektrum.

Allgemein kann gesagt werden, daß der Verlauf der Reaktion von aliphatischen, alicyclischen bzw. fettaromatischen Ketonen mit Thioharnstoff bzw. NH_4CNS von der Struktur des Ketons sowie dem Reaktionsmedium abhängt. Im sauren Medium bilden sich mit Thioharnstoff unter Aldolreaktion Tetrahydro-2-imino-1,3-thiazine^{12, 15} bzw. Dihydro-2(1*H*)-pyrimidinthione¹⁵, bei Anwesenheit von Basen wie Na-Äthylat usw. Dihydro-2(1*H*)-pyrimidinthione¹⁵. Erhitzen der Ketone mit Thioharnstoff bzw. NH_4CNS im inerten Medium führt je nach Struktur des Ketons unter Aldolreaktion (Methylketone wie Aceton, Methyläthylketon, Acetophenon; Cyclopentanon) zu Dihydro-2(1*H*)-pyrimidinthionen bzw. unter Enaminbildung (Äthylketone wie Diäthylketon, Propiophenon; Cyclohexanon) zu Dihydro-4(3*H*)-pyrimidinthionen¹⁰. Variation der Bedingungen kann, wie das Beispiel des Cyclopentanons zeigt, den Verlauf der Reaktion in eine der genannten Richtungen verschieben. Über dieses Problem sind weitere Untersuchungen im Gange.

¹⁵ Zusammenfassende Darstellung vgl.¹⁰.

Experimenteller Teil

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

a) Nach *Hartmann* und *Mayer*³ aus Cyclohexylidencyclohexanon und NH_4CNS .

b) Nach *Podesva* et al.^{1, 2} durch Erhitzen von Thioharnstoff und Cyclohexanon mit konz. HCl ; als Nebenprodukt wird das Thiazin **6** erhalten.

c) Man erhitzt 19 g Cyclohexylidencyclohexanon oder Cyclohexenylcyclohexanon und 7,6 g Thioharnstoff in 60 ml 70proz. Äthanol und 2 ml konz. HCl 5 Stdn. bei 60°. Ausb. 20 g, Nadeln aus Äthanol/Butanol, Schmp. und Mischschmp.^{1, 2, 3} 274—276°.

d) 2 g **2 b**⁶ werden mit 2 g P_4S_{10} in 25 ml Xylol 2 Stdn. zum Sieden erhitzt und der Rückstand nach Entfernen des Lösungsmittels mit Äthanol angerieben. Ausb. 1,8 g, Nadeln aus Äthanol/Butanol, Schmp. und Mischschmp.^{1, 2, 3} 274—276°.

e) 3 g **2 a** und 1,7 g KOH werden in 25 ml Äthanol unter Erwärmen gelöst, mit 8 ml 30proz. H_2O_2 tropfenweise versetzt und der abgeschiedene Niederschlag mit Wasser gewaschen, wobei 1,7 g **2 b** anfallen. Balken aus Äthanol, Schmp. und Mischschmp.⁶ 230—231°.

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

a) Nach *Hartmann* und *Mayer*³ aus NH_4CNS und Cyclohexanon in n-Hexanol.

b) Nach *McKay* et al.⁵ aus Thioharnstoff und Cyclohexanon in Xylol bzw. Dimethylformamid; Schmp. 220—223°.

Hydrochlorid: Schmp. 112—115°, gelbe Nadeln aus Aceton/Äthanol.

$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$. Ber. C 57,22, H 7,75, Cl 13,00, N 10,27.

Gef. C 57,06, H 7,67, Cl 13,07, N 10,20.

c) Man erhält aus 2 g **4 b**⁸ nach Umsetzung wie sub 1 d) 0,6 g **4 a**. Hellgelbe Plättchen aus Äthanol, Mischschmp.^{3, 5} 220—223°.

d) 3 g **4 a** geben nach Behandlung wie sub 1 e) 1,7 g **4 b**⁸. Plättchen aus Äthanol/ H_2O , Schmp. und Mischschmp.⁸ 218—220°.

3. 5',6',7',8'-Tetrahydro-1'-methylspiro[cyclohexan-1,4'(1'H)-chinazolin]-2'(3'H)-thion (2 c)⁷

5 g Cyclohexenylcyclohexanon, 5 g N-Methylthioharnstoff und 2 ml konz. HCl werden in 20 ml 70proz. Äthanol 24 Stdn. bei 70° erwärmt, der ausgefallene Niederschlag abgenutscht und aus Äthanol umkristallisiert. Balken, Ausb. 8 g, Schmp. 175°.

$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{S}$. Ber. C 67,15, H 8,86, N 11,19, S 12,80.

Gef. C 67,29, H 8,70, N 11,15, S 12,84.

4. *1'-Äthyl-5',6',7',8'-tetrahydrospiro[cyclohexan-1,4'(1'H)-chinazolin]-2'(3'H)-thion (2 e)*

5 g Cyclohexenylcyclohexanon und 5 g N-Äthylthioharnstoff wie sub 3. Balken aus Äthanol, Ausb. 8 g, Schmp. 158°.

$C_{15}H_{24}N_2S$. Ber. C 68,13, H 9,15, N 10,59, S 12,12.
Gef. C 67,59, H 8,90, N 10,32, S 11,83.

5. *Einwirkung von H₂O₂ auf das 1'-Methyl- bzw. 1'-Äthyl-5',6',7',8'-tetrahydrospiro[cyclohexan-1,4'(1'H)-chinazolin]-2'(3'H)-thion (2 c bzw. 2 e)*

3 g **2 c** bzw. **2 e** und 1,5 g KOH werden in 25 ml Äthanol mit 6 ml 30proz. H₂O₂ versetzt und nach Abklingen der stürmischen Reaktion bis zur positiven KJ-Stärke-Reaktion mit 1—2 ml H₂O₂ behandelt. **2 d** bzw. **2 f**: Nadeln aus Äthanol, Schmp. und Mischschmp.⁶ 181 bzw. 171°.

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

Man suspendiert 4,7 g **2 a** in 25 ml Äthanol und tropft 5 ml 30proz. H₂O₂ zu. Ausb. 1,5 g, Nadeln aus Äthanol, Schmp. 272—275°.

$C_{13}H_{20}N_2O_3S$. Ber. C 54,90, H 7,09, N 9,85, S 11,28.
Gef. C 55,02, H 6,94, N 9,80, S 11,37.

7. *5',6',7',8'-Tetrahydro-2'-methylthiospiro[cyclohexan-1,4'(3'H)-chinazolinium]-pikrat (5 b)*

2 g **2 a** werden 2 Stdn. mit 5 ml CH₃J in 50 ml Methanol zum Sieden erhitzt, die Lösung eingengt und das Hydrojodid mit Äther gefällt. Aus der alkohol. Lösung des Hydrojodids scheiden sich nach Zugabe einer alkohol. Pikrinsäurelösung und mehrstündigem Stehen gelbe Plättchen ab. Ausb. 1,1 g, Schmp. 158—160°.

$C_{14}H_{22}N_2S \cdot C_6H_3N_3O_7$. Ber. C 50,20, H 5,05, N 14,64, S 6,70.
Gef. C 50,10, H 5,01, N 14,60, S 6,87.

8. *2'-Amino-5',6',7',8'-tetrahydrospiro[cyclohexan-1',4'-4'H-3',1'-benzothiazin] (6)*

10 g **2 a** werden in 16 ml Dimethylformamid suspendiert, unter Eiskühlung mit 6 ml POCl₃ tropfenweise versetzt und das Gemisch 1 Stde. auf 90° erwärmt. Nach Verdünnen mit Eiswasser fällt man die freie Base mit wäßr. 10proz. NaOH aus. Nadeln aus Äthanol, Ausb. 8 g, Schmp. und Mischschmp.¹² 188°.

9. *5',6',7',8'-Tetrahydro-8'-dimethylaminomethylspiro[cyclohexan-1,4'(1'H)-chinazolin]-2'(3'H)-thion (2 g)*

2 g **2 a**, 0,85 g Dimethylamin-HCl und 0,8 g Paraformaldehyd werden 3 Stdn. in 50 ml absol. Methanol zum Sieden erhitzt, die Lösung im Vak. eingengt und die freie Base **2 g** aus dem abgetrennten Hydrochlorid mit 5proz. wäßr. NaOH ausgefällt. Balken aus Äthanol/H₂O, Ausb. 1,5 g, Schmp. 154—156°.

$C_{16}H_{27}N_3S$. Ber. C 65,48, H 9,27, N 14,32, S 10,93.
Gef. C 65,30, H 9,11, N 14,19, S 10,88.

10. 5',6',7',8'-Tetrahydro-8-piperidinomethylspiro[cyclohexan-1,4'(1'H)-chinazolin]-2'(3'H)-thion (2 h)

1 g **2 a**, 0,55 g Piperidinhydrochlorid und 0,15 g Paraformaldehyd werden analog 9. umgesetzt. Ausb. 1 g, Plättchen aus Äthanol, Schmp. 140—142°.

C₁₉H₃₁N₃S. Ber. C 68,42, H 9,37, N 12,60, S 9,61.
Gef. C 68,37, H 9,12, N 12,56, S 9,53.

11. 5',6',7',8'-Tetrahydro-1'-methyl-8'-piperidinomethylspiro[cyclohexan-1,4'(1'H)-chinazolin]-2'(3'H)-thion (2 i)

2 g **2 c**, 1,1 g Piperidin-HCl und 0,7 g Paraformaldehyd in 40 ml Äthanol wie sub 9. Feine Nadeln aus Äthanol, Ausb. 0,5 g, Schmp. 176°.

C₂₀H₃₄N₃S. Ber. C 68,91, H 9,83, N 12,06, S 9,20.
Gef. C 69,33, H 9,65, N 12,02, S 9,06.

12. 2',3',8',9',10',10a'-Hexahydro-2'-methylspiro(cyclohexan-1,7'-(1'H)-pyrimido[5,6,1-ij]chinazolin)-5'(6'H)-thion (7)

2 g **2 a**, 0,68 g Methylamin-Hydrochlorid und 0,6 g Paraformaldehyd wie sub 9., Ausb. 1,5 g, Platten aus Cyclohexan, Schmp. 157—160°.

C₁₆H₂₅N₃S. Ber. C 65,94, H 8,64, N 14,42, S 11,00.
Gef. C 65,79, H 8,48, N 14,33, S 11,00.

13. 4a',5',6',7',8',8a'-Hexahydro-8a'-hydroxy-1',6'-dimethyl-4a',8'-propanospiro(cyclohexan-1,4'(1'H)-pyrido[4,3-d]pyrimidin)-2'(3'H)-thion (8)

2 g **2 c**, 0,7 g Methylamin-HCl und 0,7 g Paraformaldehyd wie sub 9. Balken aus Äthanol, Ausb. 1,0 g, Schmp. 240°.

C₁₇H₂₉N₃OS. Ber. C 63,12, H 9,04, N 12,99, S 9,91.
Gef. C 62,93, H 9,13, N 12,82, S 10,01.

14. 1,2,3,4,7,8,9,10-Octahydrophenanthridin-6(5H)-thion (9 a)

a) Man erhitzt 2 g **4 a** mit wenig p-Toluolsulfonsäure bzw. konz. HCl 20 Min. auf 220° und reibt nach dem Erkalten mit Alkohol an. Ausb. 1 g, hellgelbe Balken aus Äthanol, Schmp. 280°¹⁶.

C₁₃H₁₇NS. Ber. C 71,19, H 7,81, N 6,38, S 14,62.
Gef. C 71,59, H 7,98, N 6,67, S 14,71.

b) 2 g **9 b**⁸ und 2 g P₄S₁₀ wie sub 1 d) (30 Min.), Ausb. 0,5 g, Schmp. und Mischschmp. mit 14 a) 280°.

15. 5',6',7',8'-Tetrahydro-4'-methylthiospiro[cyclohexan-1,2'(1'H)-chinazolin] (10 a)¹⁴

2,5 g **4 a** werden mit 5 g CH₃J in 10 ml Methanol 2 Stdn. zum Sieden erhitzt, das Hydrojodid nach dem Erkalten mit Äther gefällt und die freie Base **10 a** aus der methanol. Lösung des Hydrojodids mit 5proz. wäßr. NaOH abgeschieden. Nadeln aus Methanol, Ausb. 1,6 g, Schmp. und Mischschmp.¹⁴ 150—153°.

¹⁶ T. Takeshima et al.⁴ erhielten aus Cyclohexylidencyclohexanon, CS₂ und NaNH₂ in geringer Ausbeute ein Produkt C₁₃H₁₇NS vom Schmp. 250°, dem sie vorläufig die Struktur **9 a** zuschrieben.

16. 6',7'-Dihydrospiro(cyclopentan-1,4' (1'H)-5'H-cyclopenta[d]pyrimidin)-2' (3'H)-thion (**12 a**)

a) Nach *Hartmann* und *Mayer*³ aus Cyclopentanon und Thioharnstoff bzw. NH_4CNS bzw. aus Cyclopentylidencyclopentanon und NH_4CNS .

b) 15 g Cyclopentylidencyclopentanon und 7,6 g Thioharnstoff werden in 50 ml 70proz. Äthanol mit 14 ml konz. HCl 24 Stdn. bei 60° erwärmt und mit Wasser verdünnt, wobei sich **12 a** nach längerem Stehen abscheidet. Ausb. 10 g, Balken aus Äthanol, Schmp. und Mischschmp.³ 248—250°¹⁷.

c) 2 g **12 b**⁶ und 2 g P_4S_{10} wie sub 1 d) (30 Min.). Ausb. 0,4 g, Schmp. und Mischschmp.³ 248—250°.

17. 6',7'-Dihydrospiro(cyclopentan-1,2' (1'H)-5'H-cyclopenta[d]pyrimidin)-4' (3'H)-thion (**13 a**)

a) Man tropft zu einer sied. Lösung von 7,6 g Thioharnstoff in 20 ml Xylol und 5 ml Cyclohexanol 19 g Cyclopentanon zu (Wasserabscheider!), engt auf ein kleines Volumen ein, wobei **13 a** kristallin anfällt. Gelbe Plättchen aus Äthanol, Ausb. 9 g, Schmp. 226—228°.

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{S}$. Ber. C 63,44, H 7,74, N 13,45, S 15,37.
Gef. C 63,54, H 7,85, N 13,40, S 15,29.

b) 2 g **13 b**⁸ und 2 g P_4S_{10} wie sub 1 d) (30 Min.). Gelbe Plättchen aus Äthanol, Ausb. 0,3 g, Schmp. und Mischschmp. 226—228°.

NMR-Spektren

2 a: NH 0,80^b ppm; NH 2,57^b ppm; $\text{CH}_2/4'$, $\text{CH}_2/8'$ 8,15^b ppm; 7 CH_2 8,55^b ppm.

4 a: NH/3' 1,70^b ppm; NH/1' 3,26^b ppm; $\text{CH}_2/5'$ 7,70^b ppm; $\text{CH}_2/8'$ 7,85^b ppm; 7 CH_2 8—8,6^m ppm.

2 g: NH/1' — 0,8^b ppm; NH/3' 3,65^b ppm; $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 7,72^s ppm; weitere H 7,55—9,0^m ppm.

6: NH_2 5,55^b ppm; $\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \parallel \\ \text{CH}_2 \end{array}$ 7,90^m ppm; 7 CH_2 8,05—8,90^m ppm.

7: NH 3,45^b ppm; $\text{N}-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2$ 4,27^{dd}, 5,98^d ppm; 6,75, 7,12^{2d}, ^b ppm; $\text{N}-\text{CH}_3$ 7,57^s ppm; 8 CH_2 7,5—8,8^m ppm.

8: NH 3,67^{s,b} ppm; OH 4,73^s ppm; $\text{N}-\text{CH}_3$ 7,05^s ppm; $\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2$ 7,40—7,80^m ppm; 8 CH_2 8,40—9,40^m ppm.

12 a: NH 0,8^b ppm; NH 1,75^b ppm.

13 a: NH 1,39^b ppm; NH 1,91^b ppm; 7 CH_2 7,20—8,20^m ppm (Aufnahme bei 100°).

¹⁷ Elementaranalysen der unter 2c, e, 8, 15, 16b beschriebenen Verbindungen vgl. Diss. *G. Gübitz*, Univ. Graz (1970).