

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

Über Heterocyclen, 25. Mitt.

Von

G. Zigeuner, V. Eisenreich, H. Weichsel und W. Adam

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Graz

(Eingegangen am 27. April 1970)

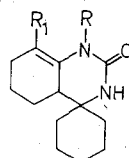
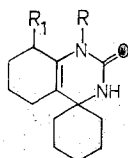
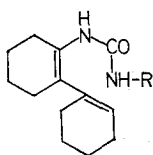
Cyclohexanon bzw. Cyclopentanon sowie ihre durch Aldolreaktion entstehenden Dimeren reagieren mit Harnstoff im sauren Medium zu 5',6',7',8'-Tetrahydrospiro[cyclohexan-1,4'(1'H)-chinazolin]-3'(2'H)-onen (**2**) bzw. zum Dihydrospiro(cyclopentan-1,4'(1'H)-5'H-cyclopenta[d]pyrimidin)-2'(3'H)-on (**10**). Substituierte Harnstoffe geben Gemische der isomeren 5',6',7',8'-Tetrahydro- und 4a',5',6',7'-Tetrahydroverbindungen (**2**, **3**) bzw. 6',7'-Dihydro-5'H- und 5',6'-Dihydro-4a'H-verbindungen (**10**, **11**). Charakteristisch für **2** (**3**), **10** (**11**) ist die Reaktivität der Kernstellen 8' bzw. 7' gegenüber elektrophilen Agentien (**2f—v**, **3f—j**, **9a—i**, **10d—f**). Äthylmalonsäurebistrichlorphenylester bzw. Formaldehyd und prim. Amine führen **2** in ein partiell hydriertes 1H-Pyrido[3,2,1-*ij*]chinazolintrion (**6**) bzw. 1H-Pyrimido[5,6,1-*ij*]chinazolinon (**7**) über. Die 1'-Alkylverbindungen (**2**) geben mit Formaldehyd und primären Aminen Hexahydro-8a'-hydroxy-4a',8'-propanospiro(cyclohexan-1,4'(1'H)-pyrido[4,3-*d*]pyrimidin)-2'(3'H)-one (**8**).

Heterocycles, XXV: Tetrahydrospiro[cyclohexane-1,4'(1'H)-quinazoline]-2'(3'H)-ones

Cyclohexanone and cyclopentanone, resp., as well as their dimers (formed by aldol reaction) react with urea in the presence of acids to 5',6',7',8'-tetrahydrospiro[cyclohexane-1,4'(1'H)-quinazoline]-3'(2'H)-ones (**2**) and to the dihydrospiro(cyclopentane-1,4'(1'H)-5'H-cyclopenta[d]pyrimidine)-2'(3'H)-one (**10**), resp. Substituted ureas give the isomeric 5',6',7',8'-tetrahydro- and 4a',5',6',7'-tetrahydro compounds (**2**, **3**), and 6',7'-dihydro-5'H- and 5',6'-dihydro-4a'H-compounds (**10**, **11**), resp. Characteristic for **2** (**3**), **10** (**11**) is the reactivity of the nuclear places 8' and 7' with electrophilic agents (**2f—v**, **3f—j**, **9a—i**, **10d—f**). Ethylmalonic acid bistrichlorophenylester resp. formaldehyde and primary amines react with **2** to the partially-hydrogenated 1H-pyrido[3,2,1-*ij*]-quinazolinetrione (**6**) and 1H-pyrimido[5,6,1-*ij*]-quinazolinone (**7**), resp. The 1'-alkyl compounds (**2**) give with formaldehyde and primary amines

hexahydro-8a'-hydroxy-4a', 8'-propanospiro(cyclohexane-1,4'-(1'H)-pyrido[4,3-d]pyrimidine)-2'(3'H)-ones (8).

Cyclohexanon bzw. Cyclohexyliden-cyclohexanon reagieren mit Harnstoffen im sauren Medium nicht zu (2-Cyclohexenylcyclohexenyl)-harnstoffen (1)^{1, 2}, sondern zu Tetrahydrospiro[cyclohexan-1,4'(1'H)-chinazolin]-2'(3'H)-onen (2 a—e bzw. 3 b—d)^{3, 4, 5, 6}. Für die Strukturen 2 a—e bzw. 3 b—d sprechen die NMR-Spektren, die Ergebnisse der Hydrierung sowie das Verhalten gegenüber elektrophilen Agentien; in der Reaktivität sind deutliche Parallelen zu Dihydro-2(1H)-pyrimidinonen bzw. -thionen^{7–12} gegeben.



1 a: R=H
b: R=CH₃
e: R=C₆H₅

2 a: R=R₁=H
b: R=CH₃, R₁=H
c: R=C₂H₅, R₁=H
d: R=CH₂-C₆H₅, R₁=H
e: R=H, R₁=C₆H₅

3 b: R=CH₃, R₁=H
c: R=C₂H₅, R₁=H
d: R=CH₂-C₆H₅, R₁=H

f-1: R=X, R₁=CH₂N(R₂)₂ oder CH₂-N (CH₂-N)O

¹ C. Podesva und A. F. McKay, US-Pat. 2 948 752, B. P. 862 251; Chem. Abstr. **55**, 16451 f, 25860 a (1961).

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

³ Über Strukturbeweise wurde bereits kurz berichtet; G. Zigeuner, W. Adam und H. Weichsel, Mh. Chem. **97**, 55 (1966); vgl. Diss. W. Adam, Univ. Graz, 1964.

⁴ H. Petersen [100 Jahre BASF — Aus der Forschung, S. 128 (1965)] führt ebenfalls die Formeln 2 a, e an; experimentelle Angaben fehlen.

⁵ Zur Reaktion von cycl. Ketonen mit Thioharnstoff vgl. G. Zigeuner, G. Gübitz und V. Eisenreich, Mh. Chem. **101**, 1686 (1970).

⁶ Aus Cyclohexanon und Harnstoff im inerten Medium entsteht das Tetrahydrospiro[cyclohexan-1,2'(1'H)-chinazolin]-4'(3'H)-on; G. Zigeuner und G. Gübitz, Mh. Chem. **101**, 1547 (1970).

⁷ G. Zigeuner, E. Fuchs und W. Galatik, Mh. Chem. **97**, 43 (1966).

⁸ G. Zigeuner, W. Adam und W. Galatik, Mh. Chem. **97**, 52 (1966).

⁹ G. Zigeuner, W. Adam, A. Frank und H. Reuther, Mh. Chem. **101**, 1403 (1970).

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

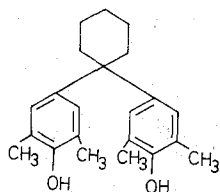
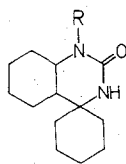
¹¹ G. Zigeuner, V. Eisenreich und W. Immel, Mh. Chem. **101**, 1745 (1970).

¹² G. Zigeuner, H. Schmidt, H. Holzer und W. Galatik, in Vorbereitung.

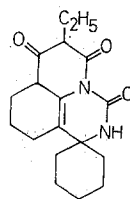
Das NMR-Spektrum von **2 a** enthält Signale für die NH-Gruppen **1'** bzw. **3'**; nach der Lage und relativen Intensität der Banden der NH- bzw. N-CH₃-Gruppe bzw. des Signals des Vinyl-H/8' ist das aus Cyclohexanon und N-Methylharnstoff mit Salzsäure entstehende Produkt¹³ ein Gemisch des 5',6',7',8'-Tetrahydro- mit dem 4a',5',6',7'-Tetrahydro-1'-methylspiro[cyclohexan-1,4'(1'H)-chinazolin]-2'(3'H)-on **2 b** bzw. **3 b** im Verhältnis 40 : 60. Analoges dürfte für **2 c**, **3 c** bzw. **2 d**, **3 d** gelten. **2 b**, **c**, **d** bzw. **3 b**, **c**, **d** verhalten sich gleich den 1-Alkyldihydro-4,4,6-trimethyl-2(1H)-pyrimidinonen bzw. -thionen, die im Gleichgewicht mit den Tetrahydro-6-methylen-2(1H)-pyrimidinonen bzw. -thionen¹² stehen; ähnliches wurde auch an 6-β-Dialkylaminoäthyl-dihydro bzw. 6-β-Dialkylaminoäthylidentetrahydro-2(1H)-pyrimidinonen bzw. -thionen beobachtet^{8, 9, 10}.

Katalytische Hydrierung von **2 a—c** bzw. **3 b**, **c** mit PtO₂ gibt die Hexahydrospiro[cyclohexan-1,4'(1'H)-chinazolin]-2'(3'H)-one **5 a³—c**, die gegenüber KMnO₄ in Essigsäure stabil sind bzw. nicht mehr die für Dihydro-2(1H)-pyrimidinone typische Reaktivität gegenüber elektrophilen Agentien zeigen.

Gegenüber verd. Säuren bzw. 2,6-Xylenol und Säuren sind **2 a—d** (**3 b—d**) stabil. In der Indifferenz gegenüber Phenolen unterscheiden sich **2 a—d** (**3 b—d**) von Hexahydro-2(1H)-chinazolinonen (-thionen)¹¹ bzw. Dihydro-2(1H)-pyrimidinonen⁷ (-thionen¹⁰). **2 e** wird durch 2,6-Xylenol und Salzsäure in einer „Retroaldol“-reaktion zu **2 a** und zum 1,1-Bis-(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)-cyclohexan (**4**) gespalten; umgekehrt kann **2 e** aus **2 a** und Cyclohexanon im sauren Medium synthetisiert werden.

**4**

5 a: R=H
b: R=CH₃
c: R=C₂H₅

**6**

¹³ H. Jaenecke, Z. Chem. **8**, 419 (1968) erhält 1-Alkyltetrahydrospiro[cyclohexan-1,4'(1'H)-chinazolin]-2'(3'H)-one durch Behandlung von 2-(β-Oxoalkylmercapto)-1,4-dihydropyrimidinen mit Basen in alkohol. Lösung.

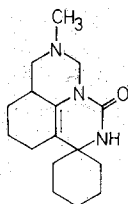
Beim Erhitzen mit Äthylmalonsäurebis-(2,4,6-trichlorphenylester)¹⁴ gibt **2 a** unter Acylierung der Positionen 1' und 8' das 2'-Äthyl-8',9',10',10a'-tetrahydrospiro(cyclohexan-1,7'-1*H*-pyrido[3,2,1-*ij*]chinazolin)-1',3',5'(2*H*,6'*H*)-trion (**6**). Hingegen setzen sich **2 b—d** (**3 b—d**) infolge Blockierung der Kernstelle 1' nicht mit dem Äthylmalonsäurebis-(trichlorphenylester) um.

Ebenso wie 6-Alkyldihydro-2(1*H*)-pyrimidinone^{8, 9} (-thione¹⁰), Hexahydro-2(1*H*)-chinazolinone (-thione)¹¹, Tetrahydrospiro[cyclohexan-1,4'-(1'*H*)-chinazolin]-2'(3'*H*)-thione⁵ sowie das Tetrahydrospiro[cyclohexan-1,2'(1'*H*)-chinazolin]-4'(3'*H*)-on⁶ werden **2 a—d** (**3 b—d**) durch Formaldehyd und sekundäre Amine in entsprechende Dialkylaminomethylverbindungen (**2 f-1**) übergeführt. Gegenüber Formaldehyd und primären Aminen verhalten sich **2 a** bzw. **2 b—d** (**3 b—d**) unterschiedlich. Während **2 a** unter Aminoalkylierung der Kernstellen 1' und 8' zum 2',3',8',9',10',10a'-Hexahydro-2'-methylspiro(cyclohexan-1,7'-1'*H*-pyrimido[5,6,1-*ij*]chinazolin)-5'(6'*H*)-on¹⁵ (**7**) reagiert, werden **2 b—d** (**3 b—d**) an den Kernstellen 4a' und 8' unter Bildung der 1',6'-Dialkyl-4a',5',6',7',8',8a'-hexahydro-8a'-hydroxy-4a',8'-propanospiro(cyclohexan-1,4'(1'*H*)-pyrido[4,3-*d*]pyrimidin)-2'(3'*H*)-one¹⁶ **8 a—e** angegriffen. Die NMR-Spektren sind mit den Strukturen **7**, **8 a—e** vereinbar.

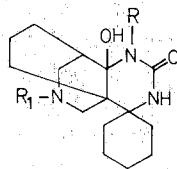
¹⁴ Malonester reagieren mit N-haltigen Heterocyclen, wie Carbazol [*P. Baumgarten* und *M. Riedel*, Ber. dtsh. chem. Ges. **75**, 984 (1942)], Phenothiazin [*M. Harfenist* und *E. Magnien*, J. Amer. Chem. Soc. **80**, 6080 (1958)], unter Angriff an der NH-Gruppe und einer zur NH-Gruppe in peristellung befindlichen Kernstelle. Umfangreiche Untersuchungen über Ringschlußreaktionen von Heterocyclen mit Benzylmalonsäurebis-(2,4-dichlorphenyl)-ester wurden von *E. Ziegler* und Mitarbeitern durchgeführt: *E. Ziegler*, *H. Junek* und *V. Roßmann*, Mh. Chem. **92**, 809 (1961); *E. Ziegler*, *H. Junek*, *E. Nölken*, *K. Gelfert* und *R. Salvador*, Mh. Chem. **92**, 814 (1961); *E. Ziegler* und *E. Nölken*, Mh. Chem. **92**, 1184 (1961); *Th. Kappe* stellte weitere Studien über die Reaktion von monosubstituierten Malonsäurebis-(2,4,6-trichlorphenylestern) mit N-haltigen Heterocyclen an: Mh. Chem. **98**, 874, 2148 (1967); *Th. Kappe* und *Y. Linnau*, Mh. Chem. **100**, 1726 (1969). Zusammenfassende Darstellung vgl. *E. Ziegler*, *Chimia* **24**, 62 (1970).

¹⁵ Ein Dekahydro-10a-hydroxy-1*H*-pyrimido[5,6,1-*ij*]chinazolin-5-on bzw. das **7** entsprechende Thion konnte bei gleicher Umsetzung des 3-Benzylhexahydro-2(1*H*)-chinazolinons¹¹ bzw. des Tetrahydrospiro[cyclohexan-1,4'(1'*H*)-chinazolin]-2'(3'*H*)-thions⁵ erhalten werden.

¹⁶ In gleicher Weise reagieren die **2 b, c** (**3 b, c**) entsprechenden Thione zu 2-Thionoanalogen von **8 a—d**; das Hexahydro-2(1*H*)-chinazolinon bzw. -thion¹¹ sowie das Dihydro-5,6-dimethyl-2(1*H*)-pyrimidinthion¹⁰ geben trotz freier Kernstelle 1 ein 8a-Äthoxyoctahydro-6-methyl-4a,8-propano- bzw. 4a-methylpyrido[4,3-*d*]pyrimidin-2(1*H*)-on (-thion), das Tetrahydrospiro[cyclohexan-1,2'(1'*H*)-chinazolin]-4'(3'*H*)-on⁶ ein Hexahydro-2(1*H*)-pyrido[4,3-*d*]pyrimidin-4'(3'*H*)-on.



2



7

8

- f:** R=H, R₁=CH₂-N(CH₃)₂
g: R=H, R₁=CH₂-NC₄H₈O
h: R=CH₃, R₁=CH₂-N(CH₃)₂
i: R=CH₃, R₁=CH₂-NC₅H₁₀
j: R=C₂H₅, R₁=CH₂-NC₅H₁₀
k: R=C₂H₅, R₁=CH₂-NC₄H₈O
l: R=CH₂-C₆H₅, R₁=CH₂-NC₅H₁₀

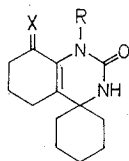
- a:** R=R₁=CH₃
b: R=CH₃, R₁=CH₂-C₆H₅
c: R=C₂H₅, R₁=CH₃
d: R=C₂H₅, R₁=CH₂-C₆H₅
e: R=CH₂C₆H₅, R₁=CH₃

Als weiterer Konstitutionsbeweis für **8 a—e** können die folgenden Umsetzungen angesehen werden. Erhitzt man **8 a—c, e** mit Essigsäureanhydrid und Na-Acetat, so findet Aufspaltung der Bindung zwischen den Positionen 4a' und 5' sowie Eliminierung der CH₂-Gruppe 5' und des OH in 8a' statt; die 8'-Acetylaminomethylverbindungen **2 m—p** sind schwer verseifbar und können erst (**2 m, o**) durch Erhitzen mit Äthylenglykol und KOH (20proz.) in die 8'-Methylaminomethylkörper **2 q, r** umgewandelt werden. **2 q** reagiert nun mit Methyljodid zu dem 8'-Dimethylaminomethyltetrahydro-1'-methylspiro[cyclohexan-1,4'-(1'H)-chinazolin]-2'(3'H)-on (**2 h**), dessen Struktur gesichert ist; Einwirkung von Formaldehyd auf das Hydrochlorid von **2 q** gibt das Hexahydro-8a'-hydroxy-1',6'-dimethyl-4a',8'-propanospiro(cyclohexan-1',4'(1'H)-pyrido-[4,3-d]pyrimidin)-2'(3'H)-on (**8 a**).

- 2 m:** R=CH₃, R₁=CH₂-N(CH₃)-COCH₃
n: R=CH₃, R₁=CH₂-N(CH₂C₆H₅)-COCH₃
o: R=C₂H₅, R₁=CH₂-N(CH₃)-COCH₃
p: R=CH₂C₆H₅, R₁=CH₂-N(CH₃)COCH₃
q: R=CH₃, R₁=CH₂-NH-CH₃
r: R=C₂H₅, R₁=CH₂-NH-CH₃
s: R=CH₃, R₁=N=N-C₆H₄-CH₃
t: R=C₂H₅, R₁=N=N-C₆H₄-CH₃
u: R=H, R₁=SO₃H
v: R=CH₃, R₁=SO₃H

- 3 u:** R=H, R₁=SO₃H
v: R=CH₃, R₁=SO₃H
f: R=H, R₁=CHO
g: R=CH₃, R₁=CHO
h: R=C₂H₅, R₁=CHO
i: R=H, R₁=C≡N
j: R=CH₃, R₁=C≡N

Die Kernposition 8' von **2 a—c** (**3 b, c**) ist der Substitution durch eine Reihe weiterer elektrophiler Agentien zugänglich. Einwirkung von Benzaldehyd und ZnCl_2 auf **2 a, b** (**3 b**) führt zu den 8'-Benzalverbindungen **9 a, b**, Kupplung mit Diazoniumsalzen zum p-Tolylhydrazon **9 c** bzw. den p-Tolylazokörpern **2 s, t**, Behandlung mit Chlorsulfonsäure zu den 8'-Sulfonsäuren **2 u, v** (**3 u, v**). Mit Dimethylformamid und POCl_3 setzen sich **2 a—c** (**3 b, c**) zu den Aldehyden **3 f—h** um; die aus **3 f, g** dargestellten Oxime liefern mit Essigsäureanhydrid gegenüber ver-



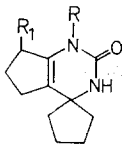
9

- | | |
|--|---|
| a: R=H, X=CH—C ₆ H ₅ | f: R=C ₂ H ₅ , X=NOH |
| b: R=CH ₃ , X=CH—C ₆ H ₅ | g: R=H, X=O |
| c: R=H, X=N—NH—C ₆ H ₄ —CH ₃ | h: R=CH ₃ , X=O |
| d: R=H, X=NOH | i: R=H, X=N—NH—CS—NH ₂ |
| e: R=CH ₃ , X=NOH | |

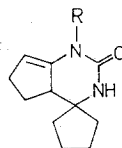
seifenden Agentien weitgehend stabile Nitrile **3 i, j**. Schließlich gelangt man durch Nitrosierung von **2 a—c** (**3 b, c**) zu 8'-Hydroxyiminoverbindungen **9 d—f** bzw. durch Spaltung von **9 d, e** im sauren Medium zu den Dionen **9 g, h**. **9 g** wurde durch Überführung in das Thiosemicarbazon **9 i** charakterisiert. Die angeführten Strukturen sind mit den NMR-Spektren verträglich.

6',7'-Dihydrospiro(cyclopentan-1,4' (1'H)-5'H-cyclopenta [d]pyrimidin)-2' (3'H)-one

Auch bei Umsetzung von Cyclopentenylcyclopentanon mit Harnstoffen im sauren Medium bilden sich entsprechende Spiroverbindungen



- 10 a:** R=R₁=H
b: R=CH₃, R₁=H
c: R=C₂H₅, R₁=H
d: R=CH₃, R₁=CH₂—N(CH₃)₂
e: R=CH₃, R₁=N=N—C₆H₄—CH₃
f: R=C₂H₅, R₁=N=N—C₆H₄—CH₃



- 11 b:** R=CH₃
c: R=C₂H₅

10 a, b, c, von welchen **10 b, c** nach den NMR-Spektren im Gleichgewicht mit **11 b, c**, im Verhältnis 80 : 20 bzw. 75 : 25 stehen. Die Ausbildung der Strukturen **11 b, c** scheint die Voraussetzung für die Umsetzung mit elektrophilen Partnern zu sein. Während **10** weder mit Formaldehyd und sekundären Aminen noch mit Diazoniumsalzen reagiert, können **10 b (11 b)** in die *Mannich*-Basen **10 d** bzw. **10 b, c (11 b, c)** in die 7'-p-Tolylazoverbindungen **10 e, f** umgewandelt werden.

Experimenteller Teil

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

5 g Cyclohexenylcyclohexanon und 2,1 g Methylharnstoff werden in 10 ml 70proz. Äthanol mit 2 ml konz. HCl 48 Stdn. bei 50° erwärmt. Ausb. 4 g, Plättchen aus Alkohol, Schmp. 181°.

$C_{14}H_{22}N_2O$. Ber. C 71,75, H 9,45, N 11,95.

Gef. C 71,93, H 9,39, N 11,93.

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

5 g Cyclohexenylcyclohexanon, 4,2 g Benzylharnstoff analog 1. Ausb. 6 g, Stäbchen aus Alkohol, Schmp. 167—171°.

$C_{20}H_{26}N_2O$. Ber. C 77,38, H 8,44, N 9,02.

Gef. C 77,37, H 8,36, N 9,22.

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

a) Man läßt 0,5 g **2 a**¹ und 1 g Cyclohexanon in 2 ml ges. alkohol. HCl und 2 ml konz. HCl 1 Stde. unter Rückfluß sieden, neutralisiert mit 5proz. alkohol. NaOH, filtriert und dampft das Filtrat im Vakuum ein. Unregelmäßige Hexaeder aus Benzol/Alkohol 1 : 1, Schmp. und Mischschmp.¹ 242°.

b) Bei der Umsetzung von Harnstoff, Cyclohexanon und HCl¹ entsteht ein Gemisch von **2 a** und **2 e**.

c) *1,1-Bis-(3',5'-dimethyl-4'-hydroxyphenyl)cyclohexan (4)*. 1 g **2 e** wird mit 10 g 2,6-Xylenol, 15 ml ges. alkohol. HCl und 15 ml konz. HCl 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt¹⁷, das überschüssige Xylenol durch Wasserdampfdestillation entfernt und nach Abtrennung von 0,4 g **2 a** aus der Mutterlauge **4** isoliert. Nadeln aus Toluol, Schmp. 196°.

$C_{22}H_{28}O_2$. Ber. C 81,44, H 8,70.

Gef. C 81,58, H 8,86.

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

4 g **2 b** werden in 150 ml Essigsäure in Gegenwart von Adams-Platin unter Normaldruck hydriert. Plättchen aus Alkohol/H₂O, Ausb. 3,8 g, Schmp. 183—186°. KMnO₄ in Essigsäure wird nicht entfärbt.

$C_{14}H_{24}N_2O$. Ber. C 71,14, H 10,24, N 11,85.

Gef. C 71,26, H 10,26, N 11,99.

¹⁷ Bei gleicher Behandlung werden **2 a, 2 b** und **2 c** nicht verändert.

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

4 g **2 c**¹ werden wie sub 5. behandelt. Ausb. 3,8 g, Stäbchen aus Alkohol/H₂O, Schmp. 171°.

C₁₅H₂₆N₂O. Ber. C 71,95, H 10,47, N 11,19.
Gef. C 72,14, H 10,57, N 11,31.

6. 2'-Äthyl-8',9',10',10a'-tetrahydrospiro(cyclohexan-1,7'-1'H-pyrido-[3,2,1-ij]chinazolin)-1',3',5'(2'H,6'H)-trion (6)

2,3 g **2 a** und 4,5 g Äthylmalonsäurebis-(2,4,6-trichlorphenylester) werden innig vermischt, 10 Min. auf 230° erhitzt und die Schmelze mit Äther angerieben. Quader aus Äthanol, Ausb. 2 g, Schmp. 227°.

C₁₈H₂₅N₂O₃. Ber. C 68,11, H 7,94, N 8,83.
Gef. C 67,70, H 7,78, N 8,49.

7. 8'-Dialkylaminomethyl-5',6',7',8'-tetrahydrospiro[cyclohexan-1,4'(1'H)-chinazolin]-2'(3'H)-one¹⁸ (**2 f**—1)

0,01 Mol **2 a**, **2 b**, **2 c** oder **2 d** werden mit 0,01 Mol Dialkylamin-HCl und 0,01 Mol Paraformaldehyd in 20 ml Äthanol 3 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt und im Vakuum eingeeengt; hier fallen die Hydrochloride aus. Umkristallisation aus Aceton/H₂O, Ausb. 50—70%. Aus der wäbr. Lösung der Hydrochloride werden die Basen mit 5proz. wäbr. NaOH gefällt. Vgl. Tab. 1.

Tabelle 1¹⁹

Nr.	Summenformel	Ber. N	Gef. N	Schmp.	Anmerkung
2 f	C ₁₆ H ₂₈ ClN ₃ O	13,39	13,19	182	Stäbchen
2 g	C ₁₈ H ₂₉ N ₃ O ₂	13,16	13,13	194	Plättchen/Alkohol
2 h	C ₁₇ H ₂₉ N ₃ O	14,42	14,44	115	Nadeln/Acetonitril
2 i	C ₂₀ H ₃₃ N ₃ O	12,68	12,70	180—185	Stäbchen/Alkohol
2 j	C ₂₁ H ₃₆ ClN ₃ O	11,00	10,97	203	Stäbchen
2 k	C ₂₀ H ₃₄ ClN ₃ O ₂	10,95	11,03	215	Prismen
2 l	C ₂₆ H ₃₈ ClN ₃ O	9,46	9,33	195	Nadeln
2 m	C ₂₆ H ₃₇ N ₃ O	10,31	10,24	182	Stäbchen/Alkohol

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

2 g **2 a**, 0,68 g Methylamin-HCl, 0,6 g Paraformaldehyd in 50 ml absol. Äthanol wie sub 7. Platten aus Äthanol/H₂O, Ausb. 1,7 g, Schmp. 190—193°.

C₁₅H₂₆N₃O. Ber. C 69,78, H 9,15, N 15,26.
Gef. C 69,68, H 8,95, N 15,21.

¹⁸ Über die aus **2 a**, Piperidin-HCl und Formaldehyd erhaltene Verbindung (**2**) R = H, R₁ = CH₂NC₅H₁₀ wurde bereits berichtet³. Irrtümlicherweise sind dort die Schmelzpunkte des Hydrochlorides und der Base vertauscht.

¹⁹ Analysenwerte für C,H,Cl vgl. Diss. W. Adam, Univ. Graz 1964.

9. *1',6'-Dialkyl-4a',5',6',7',8',8a'-hexahydro-8a'-hydroxy-4a',8'-propano-spiro[cyclohexan-1,4'(1'H)-pyrido(4,3-d)pyrimidin]-2'(3'H)-one (8 a—e)*

0,01 Mol **2 a**, **2 b**, **2 c** oder **2 d**, 0,01 Mol Methylamin-HCl bzw. Benzylamin-HCl und 0,02 Mol Paraformaldehyd in 20 ml Äthanol wie sub 7. Umkristallisation aus Benzol, Ausb. 40—60%. Vgl. Tab. 2.

Tabelle 2²⁰

Nr.	Summenformel	Ber. N	Gef. N	Schmp.	Anmerkung
8 a	$C_{17}H_{29}N_3O_2 \cdot C_6H_6$	10,90	10,88	115	Nadeln
8 b	$C_{23}H_{33}N_3O_2$	10,95	10,87	173—176	Nadeln
8 c	$C_{18}H_{31}N_3O_2$	13,07	12,87	175—177	Nadeln
8 d	$C_{24}H_{35}N_3O_2$	10,57	10,62	162—165	Nadeln
8 e	$C_{23}H_{33}N_3O_2$	10,95	11,06	205	Nadeln

10. *8'-N-Alkylacetamidomethyl-5',6',7',8'-tetrahydro-spiro[cyclohexan-1,4'(1'H)-chinazolin]-2'(3'H)-one (2 m—2 p)*

2 g **8 a**, **b**, **c**, **e** werden in 10 ml Essigsäureanhydrid und wenig Na-Acetat 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt und anschließend auf Eis gegossen. Ausb. 1,5 g Umkristallisation von **2 m** aus Benzol, von **2 n—p** aus Acetonitril, vgl. Tab. 3.

Tabelle 3²⁰

Nr.	Summenformel	Ber. N	Gef. N	Schmp.	Anmerkung
2 m	$C_{18}H_{29}N_3O_2$	13,15	13,30	181	Nadeln
2 n	$C_{24}H_{33}N_3O_2$	10,62	10,82	189	Plättchen
2 o	$C_{19}H_{31}N_3O_2$	12,61	12,48	192	Plättchen
2 p	$C_{24}H_{33}N_3O_2$	10,62	10,72	191	Rauten

11. *8'-Methylaminomethyl-5',6',7',8'-tetrahydro-1'-methylspiro[cyclohexan-1,4'(1'H)-chinazolin]-2'(3'H)-on (2 q)*

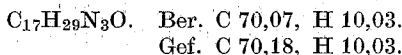
a) Man läßt 1,5 g **2 m** mit einer Lösung von 5 g KOH in 25 ml Äthylen-glykol 3 Stdn. unter Rückfluß sieden, extrahiert mit Chloroform, löst den nach Verdampfen des Chloroforms verbleibenden Rückstand in Äthanol und fällt **2 q** als *Pikrat*. Gelbe Nadeln aus Äthanol, Ausb. 1 g, Schmp. 183°.



b) *8'-Dimethylaminomethyl-5',6',7',8'-tetrahydro-1'-methylspiro[cyclohexan-1,4'(1'H)-chinazolin]-2'(3'H)-on (2 h)*. 2 g des nach 11 a) erhaltenen, laut Dünnschichtchromatogramm einheitlichen Rohproduktes **2 q** werden in 10 ml Methanol mit 5 g Methyljodid 3 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden

²⁰ Die gefundenen CH-Werte stimmten mit den berechneten überein; vgl. Diss. V. *Eisenreich*, Univ. Graz 1970. Gleiches gilt für die unter den Punkten 13—22 beschriebenen Verbindungen.

erhitzt. Man engt anschließend im Vakuum ein, setzt die Base **2 h** mit 5proz. wäbr. NaOH in Freiheit, extrahiert mit Äther, und kristallisiert aus Acetonitril um. Schmp. und Mischschmp. mit dem sub 7. erhaltenen Produkt **2 h**: 115°, Nadeln aus Acetonitril.



Das IR-Spektrum der so gewonnenen Verbindung **2 h** ist mit demjenigen des unter 7. beschriebenen Produktes **2 h** identisch.

c) *Überführung von 2 q in 8 a*: 2 g Rohprodukt **2 q** werden mit 0,7 g Methylamin-HCl und 0,3 g Paraformaldehyd wie sub 7. behandelt und aufgearbeitet. 0,5 g Ausb., Schmp. und Mischschmp. mit dem sub 10. erhaltenen Produkt: 115°. Die NMR-Spektren der nach beiden Methoden erhaltenen Verbindungen **8 a** sind identisch.

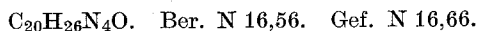
12. *8'-Methylaminomethyl-1'-äthyltetrahydrospiro[cyclohexan-1,4'(1'H)-chinazolin]-2'(3'H)-on (2 r)*

1,5 g **2 o** geben nach Behandlung wie sub 11 a) 1 g *Pikrat von 2 r*. Gelbe Nadeln aus Äthanol, Ausb. 1 g, Schmp. 187°.

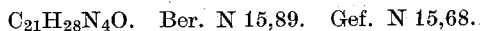


13. *Kupplung von 2 a—c mit p-Tolyldiazoniumchlorid*

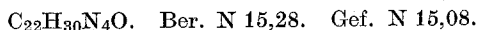
a) *5',6'-Dihydrospiro[cyclohexan-1,4'(1'H)-chinazolin]-2',8'(3'H,7'H)-dion-8'-tolylhydrazon (9 c)*. 2 g **2 a** und 70 ml Methanol werden unter Eiskühlung tropfenweise mit einer Diazoniumsalzlösung (0,7 g p-Toluidin, 0,5 g NaNO₃ in 12 ml HCl und 70 ml H₂O) versetzt. Gelbe Balken aus Äthanol, Ausb. 1,5 g, Schmp. 190—192°.



b) *5',6',7',8'-Tetrahydro-1'-methyl-8'-p-tolylazospiro[cyclohexan-1,4'(1'H)-chinazolin]-2'(3'H)-on (2 s)*. 2 g **2 b** werden analog 13. a) behandelt. Ausb. 1,4 g, gelbe Rhomben aus Äthanol, Schmp. 178—180°.

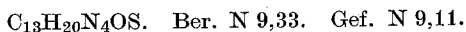


c) *1'-Äthyl-5',6',7',8'-tetrahydro-8'-p-tolylazospiro[cyclohexan-1,4'(1'H)-chinazolin]-2'(3'H)-on (2 t)*. 2 g **2 c** wie sub 13 a) behandelt. Orange Plättchen aus Alkohol, Ausb. 1,7 g, Schmp. 138—140°.



14. *5',6',7',8'-Tetrahydro-8'-sulfospiro[cyclohexan-1,4'(1'H)-chinazolin]-2'(3'H)-on (2 u)*

Man löst 2 g **2 a** in 15 ml Chloroform, tropft unter Rühren und Eiskühlung 2,15 g Chlorsulfonsäure hinzu, erwärmt bis zum Abklingen der HCl-Entwicklung und läßt weitere 4 Stdn. unter Rückfluß sieden. Aus dem in der üblichen Weise gewonnenen Na-Salz wird **2 u** mit wenig HCl in Freiheit gesetzt. Farblose Balken, Ausb. 1,1 g, Schmp. 300°.



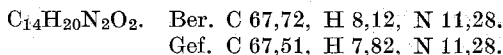
15. 5',6',7',8'-Tetrahydro-1'-methyl-8'-sulfospiro[cyclohexan-1,4'(1'H)-chinazolin]-2'(3'H)-on (2 v)

8,5 g **2 b** werden in 75 ml Chloroform gelöst, unter starkem Rühren mit 5,2 ml Chlorsulfonsäure tropfenweise versetzt und 1 Stde. zum Sieden erhitzt. Farblose Balken aus H₂O, Ausb. 6 g, Schmp. 217—219°.



16. 8'-Formyl-4a',5',6',7'-tetrahydrospiro[cyclohexan-1,4'(1'H)-chinazolin]-2'(3'H)-on (3 f)

a) Zu 10 g **2 a** in 10,5 ml Dimethylformamid werden unter Rühren 4,2 ml POCl₃ hinzuge tropft; man erhitzt anschließend auf dem Wasserbad 1 Stde. bei 90° und gießt in Eiswasser. Quadratische Plättchen aus Äthanol, Ausb. 3,5 g, Schmp. 211—213°.



UV: λ_{max} mμ 309 (log ε 4,14); IR: CO—H 2817 K, C=O 1686 K, C=C 1656 K, C=O 1575 K.

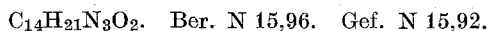
b) *Dinitrophenylhydrizon*: Rote Nadeln aus Eisessig, Schmp. 275°.



c) *Thiosemicarbazon*: Quader aus Chloroform/Methanol 70:30, Schmp. 243°.



d) *Oxim*: Nadeln aus Dioxan, Schmp. 252°.



e) 8'-Cyano-4a',5',6',7'-tetrahydrospiro[cyclohexan-1,4'(1'H)-chinazolin]-2'(3'H)-on (**3 i**). 1 g Oxim wird in 10 ml Essigsäureanhydrid ½ Stde. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt und anschließend unter Eiskühlung mit 150 ml Wasser tropfenweise versetzt. Lange Nadeln aus Äthanol, Ausb. 0,7 g, Schmp. 214°.

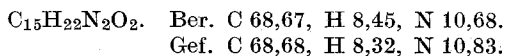


Nicht verseifbar in 50proz. H₂SO₄ in der Wärme bzw. beim Sieden in 25proz. KOH—Äthylenglykol.

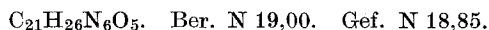
IR: 2198 K C≡N.

17. 8'-Formyl-4a',5',6',7'-tetrahydro-1'-methylspiro[cyclohexan-1,4'(1'H)-chinazolin]-2'(3'H)-on (**3 g**)

a) 10,5 g **2 b**, 10,5 ml Dimethylformamid und 4,2 ml POCl₃ werden wie sub 16 a) umgesetzt. Ausb. 5,3 g, farblose Nadeln aus Äthanol, Schmp. 207—210°.



b) *Dinitrophenylhydrizon*: Rote Nadeln aus Eisessig, Schmp. 273°.



c) *Thiosemicarbazon*: Quader aus Äthanol, Schmp. 228°.

$C_{16}H_{25}N_5OS$. Ber. N 20,88. Gef. N 20,87.

d) *Oxim*: Nadeln aus Äthanol, Schmp. 248°.

$C_{15}H_{23}N_3O_2$. Ber. N 15,15. Gef. N 14,93.

e) *8'-Cyano-4a',5',6',7'-tetrahydro-1'-methylspiro[cyclohexan-1,4'(1'H)-chinazolin]-2'(3'H)-on (3 j)*. 1 g Oxim wird wie sub 16 e) behandelt. Lange Nadeln aus Äthanol, Ausb. 0,8 g, Schmp. 207°.

$C_{15}H_{21}N_3O$. Ber. N 16,20. Gef. N 16,12.

18. *1'-Äthyl-8'-formyl-4a',5',6',7'-tetrahydrospiro[cyclohexan-1,4'(1'H)-chinazolin]-2'(3'H)-on (3 h)*

a) 12,4 g **2 c**, 14,6 g Dimethylformamid und 4,6 ml $POCl_3$ wie sub 16 a); Ausb. 5,1 g, feine Nadeln aus Äthanol, Schmp. 189—191°.

$C_{16}H_{24}N_2O_2$. Ber. C 69,53, H 8,75, N 10,14.
Gef. C 69,67, H 8,70, N 10,28.

b) *Oxim*: Nadeln aus Äthanol, Schmp. 248°.

$C_{16}H_{25}N_3O_2$. Ber. N 14,42. Gef. N 14,39.

19. *8'-Benzyliden-5',6',7',8'-tetrahydrospiro[cyclohexan-1,4'(1'H)-chinazolin]-2'(3'H)-on (9 a)*

Man bringt 10 g **2 a** mit 10 ml $POCl_3$ und 28 ml Benzaldehyd 2 Stdn. bei 50° zur Reaktion, versetzt mit Wasser, neutralisiert mit konz. NH_3 und entfernt den überschüssigen Benzaldehyd durch Wasserdampfdestillation. Farblose Balken aus Butanol, Ausb. 10 g, Schmp. 237—239°.

$C_{20}H_{24}N_2O$. Ber. N 9,08. Gef. N 9,23.

20. *8'-Benzyliden-5',6',7',8'-tetrahydro-1'-methylspiro[cyclohexan-1,4'(1'H)-chinazolin]-2'(3'H)-on (9 b)*

10 g **2 b**, 10 ml $POCl_3$ und 28 ml Benzaldehyd werden 8 Stdn. bei 70° zur Reaktion gebracht und wie sub 19. weiterbehandelt. Balken aus Äthanol, Ausb. 4 g, Schmp. 212—214°.

$C_{21}H_{26}N_2O$. Ber. N 8,69. Gef. N 8,77.

21. *5',6',7',8'-Tetrahydro-8'-hydroximospiro[cyclohexan-1,4'(1'H)-chinazolin]-2'(3'H)-one (9 d, e, f)*

a) **9 d**: Zu einer Lösung von 1 g **2 a** in 20 ml Äthanol werden 5 ml konz. HCl gegeben und anschließend bei 0° 1 g $NaNO_2$ (gelöst in 3 ml H_2O) hinzugepf. Platten aus Butanol, Ausb. 0,7 g, Schmp. 270°.

$C_{13}H_{19}N_3O_2$. Ber. N 16,86. Gef. N 16,69.

b) **9 e**: Man tropft zu einer Lösung von 2 g **2 b** in 20 ml Eisessig bei 0° 1 g $NaNO_2$ (gelöst in 3 ml H_2O) hinzu. Lange Nadeln aus Äthanol, Ausb. 0,25 g, Schmp. 268—270°.

$C_{14}H_{21}N_3O_2$. Ber. N 15,96. Gef. N 15,92.

c) **9 f**: 2 g **2 c** werden wie sub 21 a) behandelt. Prismen aus Äthanol, Ausb. 0,5 g, Schmp. 234°.

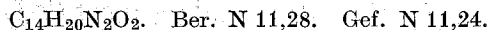


22. *5',6'-Dihydrospiro[cyclohexan-1,4'(1'H)-chinazolin]-2',8'-(3'H,7'H)-dione (9 g, h)*

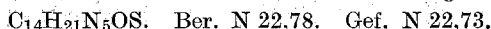
a) **9 g**: 3,5 g **9 d** werden in 20 ml halbkonz. H_2SO_4 bis zur Lösung erhitzt und anschließend mit Wasser verdünnt. Lange Nadeln aus Äthanol, Ausb. 3,2 g, Schmp. 240—242°.



b) **9 h**: 3,5 g **9 e** wie sub 22 a). Lange Nadeln aus 30proz. Äthanol, Ausb. 3 g, Schmp. 187°.

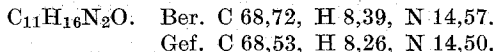


Thiosemicarbazon: Plättchen aus Äthanol, Ausb. 0,8 g, Schmp. 264°.

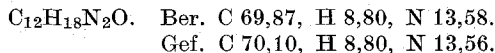


23. *6',7'-Dihydrospiro[cyclopentan-1,4'(1'H)-5'H-cyclopenta(d)pyrimidin]-2'(3'H)-one (10 a—10 c)*

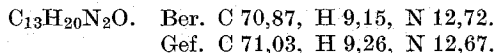
a) **10 a**: Man läßt 17,5 g Cyclopentylidencyclopentanon und 28 g Harnstoff in 30 ml Alkohol und 14 ml konz. HCl 16 Stdn. bei 50° stehen und fällt mit 200 ml Wasser. Ausb. 10,2 g, Balken aus Alkohol, Schmp. 260°.



b) **10 b**: 17,5 g Cyclopentylidencyclopentanon, 16 g Methylharnstoff, 30 ml Alkohol, 14 ml konz. HCl wie sub 23 a). Ausb. 7,7 g, Balken aus Cyclohexan, Schmp. 169—172°.

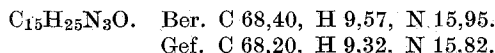


c) **10 c**: 17,5 g Cyclopentylidencyclopentanon und 19 g Äthylharnstoff wie sub 23 a). Balken aus Cyclohexan, Ausb. 7 g, Schmp. 156—158°.



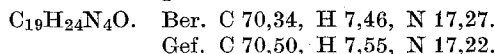
24. *6',7'-Dihydro-7'-dimethylaminomethyl-1'-methylspiro[cyclopentan-1,4'(1'H)-5'H-cyclopenta(d)pyrimidin]-2'(3'H)-on (10 d)*

3 g **10 b**, 1,3 g Dimethylamin-HCl, 0,5 g Paraformaldehyd, 30 ml absol. Methanol wie sub 7. Feine Kristalle aus n-Hexan, Ausb. 3,4 g, Schmp. 132 bis 134°.



25. *6',7'-Dihydro-7'-p-tolylazospiro[cyclopentan-1,4'(1'H)-5'H-cyclopenta(d)pyrimidin]-2'(3'H)-one (10 e, 10 f)*

a) **10 e**: 2 g **10 b** wie sub 13 a). Gelbe sechseckige Plättchen aus Äthanol, Schmp. 192—193°, Ausb. 2,5 g.



b) **10 f**: 2 g **10 c** wie sub 13 a). Gelbe Balken aus Essigester, Ausb. 2,3 g, Schmp. 164—166°.

$C_{20}H_{26}N_4O$. Ber. C 70,98, H 7,74, N 16,55.

Gef. C 70,80, H 7,60, N 16,52.

c) Bei gleicher Behandlung ist **10 a** indifferent.

*NMR-Spektren*²¹

- 2a**: NH/1' 2,12^b ppm; NH/3' 4,62^b ppm; 9 CH₂ 7,9—8,9^m ppm.
2b, 3b: NH/3' 4,60^b, 4,73^b ppm; H/8' 5,05^{t,b} ppm; N—CH₃ 6,93^s, 6,97^s ppm; 18 Ring H 7,7—9,0^m ppm.
2h: NH 4,63^b ppm; N—CH₃ 6,82^s ppm; N(CH₃)₂ 7,74^s ppm.
6: NH 3,3^b ppm; CH₂—CH₃ 7,5^a, 8,98^t ppm; 8 CH₂ 7,8—8,65^m ppm.
7: NH 4,75^b ppm; CH₂/3' 5,88^{ad}, 6,25^d ppm; CH₂/1' 6,75^{d,a,b}, 7,15^{d,b} ppm; N—CH₃+H/10a' 7,60^{s+m} ppm; 8 CH₂ 8,0—8,8^m ppm.
8a: NH 4,70^b ppm; OH 5,5^s ppm; N—CH₃/1' 7,05^s ppm; N—CH₃/6' 7,78^s ppm; Kristallbenzol 2,65 ppm.
2m: NH 4,68^b ppm; CH₂—N—CH₃ 6,70^d, 6,96^s ppm; N—CH₃/1' 6,75 ppm; CO—CH₃ 7,98^s ppm.
2n: arom. H 2,70^s ppm; NH 4,83^b ppm; Ar—CH₂—N 5,45^{s,b} ppm; N—CH₃ 6,90^s ppm; CO—CH₃ 7,89^s ppm.
2t: arom. H 2,55^d, 2,87^d ppm; H/8' 4,70^t ppm; NH 5,02^b ppm; Ar—CH₃ 7,65^s ppm; 8 CH₂ 7,5—9,0^m ppm; N—CH₂—CH₃ 6,30^m, 8,86^t ppm.
2u, 3u: NH/1' 1,52^b ppm; NH/3', SO₃H 2,58^{s,b} ppm; H/8' 6,83^{t,b} ppm; 8 CH₂ 7,6—8,9^m ppm. (Etwas zu geringe Intensität von H/8' spricht für Vorhandensein von **3u**.)
3f: NH/1' — 0,82^b ppm; CHO 0,73^s ppm; NH/3' 3,50^b ppm; 17 H 7,9—9,0^m ppm.
3i: NH/1' 2,68^b ppm; NH/3' 3,84^b ppm; CH₂/7' 7,65^m ppm; 7 CH₂ 7,85—9,20^m ppm.
9a: 2 NH, arom. H 1,8—3,0^m ppm; Ar—CH= 3,45^b ppm; CH₂/7' 7,31^{t,b} ppm; CH₂/5' 7,70^t ppm; 6 CH₂ 7,9—8,6^m ppm.
9b: arom. H 2,6—2,9^m ppm; Ar—CH= 3,62^b ppm; NH 4,73^b ppm; N—CH₃ 6,88^s ppm; CH₂/7' 7,43^{t,d} ppm; CH₂/5' 7,85^t ppm; 6 CH₂ 8,1—8,6^m ppm.
9c: arom. H 1,62^d, 2,25^d ppm; NH/1' 2,10^b ppm; NH/3' 3,00^b ppm; Ar—CH₃ 7,32^s ppm; 8 CH₂ 7,8—8,5^m ppm.
9d: NH/1' 1,5^b ppm; NH/3' 2,64^b ppm; CH₂/5',7' 6,88^m, 7,47^m ppm; 6 CH₂ 7,65—8,90^m ppm; (CF₃COOH).
9g: NH/1' 3,02^b ppm; NH/3' 4,13^b ppm; CH₂/5',7' 7,70^m, 8,0^m ppm; 6 CH₂ 8,1—8,7^m ppm.
10b, 11b: NH/3' (**11b**) 3,90^b ppm; NH/3' (**10b**) 4,30^b ppm; CH/7' (**11b**) 5,30^m ppm; N—CH₃ 6,96^s ppm.
10c, 11c: NH/3' (**11c**) 4,35^b ppm; NH/3' (**10c**) 4,70^b ppm; CH/7' (**11c**) 5,25^m ppm; N—CH₂—CH₃ 6,43^a, 8,83^t ppm.

²¹ Weitere NMR- sowie UV- und IR-Spektren vgl. Diss. V. Eisenreich, Univ. Graz, 1970.