

## Über Hexahydro-2(1H)-chinazolinone bzw. -thione

Über Heterocyclen, 26. Mitt.

Von

G. Zigeuner, V. Eisenreich und W. Immel

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Graz

(Eingegangen am 27. April 1970)

Hexahydro-2(1H)-chinazolinone bzw. -thione zeigen ein den Dihydro-2(1H)-pyrimidinonen (-thionen) bzw. Tetrahydrospiro[cyclohexan-1,4'(1'H)-chinazolin]-2'(3'H)-onen (-thionen) ähnliches reaktives Verhalten.

*Hexahydro-2(1H)-quinazolines and -thiones, resp.*

Hexahydro-2(1H)-quinazolinones and -thiones show a reactive behaviour similar to that of dihydro-2(1H)-pyrimidinones (-thiones) and of tetrahydrospiro[cyclohexane-1,4'(1'H)-quinazoline]-2'(3'H)-ones (-thiones), resp.

Als erste Verbindung der Reihe der Hexahydro-2(1H)-chinazolinone (1a—c) stellten *Mannich* und *Hieronimus*<sup>1</sup> das Benzylderivat **1c** aus 2-Benzylaminomethylcyclohexanon und KCNO dar. **1a** bzw. **1b** entstehen bei Umsetzung von 1-Hydroxymethylcyclohexanon mit Harnstoff bzw. N-Methylharnstoff in der Schmelze bzw. in siedendem Xylol. Zum Hexahydro-2(1H)-chinazolinthion (**1h**) führt die Behandlung von 1-Hydroxymethylcyclohexanon mit NH<sub>4</sub>CNS bzw. von 2-Dimethylaminomethylcyclohexanon mit Thioharnstoff und Na-Äthylat in der Hitze. Die NMR-Spektren beweisen, daß **1a—c, h** in der 3,4,5,6,7,8-Hexahydroform (**1a—c, h**) vorliegen.

Im reaktiven Verhalten ähneln **1a—c, h** den Dihydro-2(1H)-pyrimidinonen<sup>2, 3, 4</sup> bzw. -thionen<sup>5</sup>. 2,4- bzw. 2,6-Xylenol werden zu Octahydro-8a-hydroxyphenyl-2(1H)-chinazolinonen **3a—e** bzw. -thionen **3f, g** addiert. Formaldehyd und sekundäre Amin-Hydrochloride

<sup>1</sup> *C. Mannich* und *O. E. Hieronimus*, Ber. dtsh. chem. Ges. **75**, 49 (1942).

<sup>2</sup> *G. Zigeuner, E. Fruchs* und *W. Galatik*, Mh. Chem. **97**, 43 (1966).

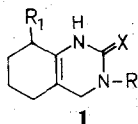
<sup>3</sup> *G. Zigeuner, W. Adam* und *W. Galatik*, Mh. Chem. **97**, 52 (1966).

<sup>4</sup> *G. Zigeuner, W. Adam, A. Frank* und *H. Reuther*, Mh. Chem. **101**, 1403 (1970).

<sup>5</sup> *G. Zigeuner, A. Frank, H. Dujmovits* und *W. Adam*, Mh. Chem. **101**, 1415 (1970).

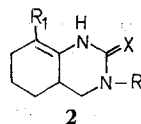
geben mit **1 a, c** die Hexahydro-8-dialkylaminomethyl-2(1*H*)-chinazolinone **1 d, e**; **1 h** wird allerdings bei gleicher Behandlung zersetzt. Einwirkung von Formaldehyd und Methylamin-HCl in siedendem Äthanol auf **1 a, h** führt unter Angriff an den Kernstellen 4a und 8 zum 8a-Äthoxyoctahydro-6-methyl-4a,8-propanopyrido[4,3-*d*]pyrimidin-2(1*H*)-on (**4 a**) bzw. -thion (**4 b**)<sup>6</sup>; hingegen entsteht bei analoger Umsetzung von **1 c** das 6-Benzyl-2,3,6,7,7a,8,9,10,10a,10b-dekahydro-10b-hydroxy-2-methyl-1*H*-pyrimido[5,6,1-*ij*]chinazolin-5-on (**5**). Für die Strukturen **4 a, b, 5** sprechen die NMR-Spektren.

Gegenüber Diazoniumsalzen, Dimethylformamid und POCl<sub>3</sub>, salpetriger Säure bzw. Chlorsulfonsäure verhalten sich **1 a—c** ähnlich den Tetrahydrospiro[cyclohexan-1,4'(1'*H*)-chinazolin]-2'(3'*H*)-onen<sup>7</sup>. So wurden aus **1 a** der Azokörper **1 f** bzw. der Aldehyd **2 a** erhalten, der mit NH<sub>2</sub>OH im alkalischen Milieu in das Oxim **2 b** übergeht; **1 c** reagiert zum Aldehyd **2 c**, **1 h** (in geringen Ausbeuten) zu **2 d**. **2 a—d** liegen nach den NMR-Spektren in Analogie zu den 8'-Formyltetrahydrospiro[cyclohexan-1,4'(1'*H*)-chinazolin]-2'(3'*H*)-onen<sup>7</sup> als 3,4,4a,5,6,7-Hexahydroverbindungen (**2 a—d**) vor. Mit HNO<sub>2</sub> setzt sich nur **1 c** (**6**) um, Chlorsulfonsäure gibt mit **1 a** die 8-Sulfonsäure **1 g**.



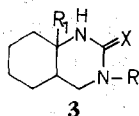
1

- a: R=R<sub>1</sub>=H, X=O  
 b: R=CH<sub>3</sub>, R<sub>1</sub>=H, X=O  
 c: R=CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>1</sub>=H, X=O  
 d: R=H, R<sub>1</sub>=CH<sub>2</sub>-, X=O  
 e: R=CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>1</sub>=CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, X=O  
 f: R=H, R<sub>1</sub>=N=N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>, X=O  
 g: R=H, R<sub>1</sub>=SO<sub>3</sub>H, X=O  
 h: R=R<sub>1</sub>=H, X=S



2

- a: R=R<sub>1</sub>=CHO, X=O  
 b: R=H, R<sub>1</sub>=CHNOH, X=O  
 c: R=CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>1</sub>=CHO, X=O  
 d: R=H, R<sub>1</sub>=CHO, X=S

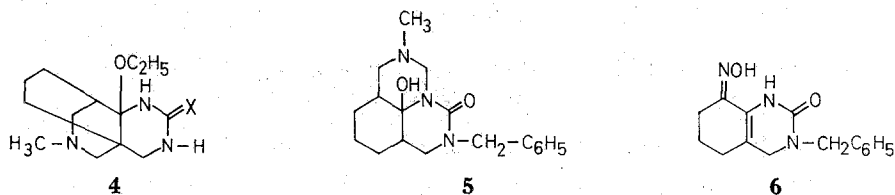


3

- a: R=H, R<sub>1</sub>=C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>OH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, (2,3,5), X=O  
 b: R=H, R<sub>1</sub>=C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>OH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, (4,3,5), X=O  
 c: R=CH<sub>3</sub>, R<sub>1</sub>=C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>OH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, (2,3,5), X=O  
 d: R=CH<sub>3</sub>, R<sub>1</sub>=C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>OH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, (4,3,5), X=O  
 e: R=CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>1</sub>=C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>OH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, (4,3,5), X=O  
 f: R=H, R<sub>1</sub>=C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>OH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, (2,3,5), X=S  
 g: R=H, R<sub>1</sub>=C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>OH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, (4,3,5), X=S

<sup>6</sup> Vgl. das analoge Verhalten des Dihydro-5,6-dimethyl-2(1*H*)-pyrimidinthions<sup>5</sup>.

<sup>7</sup> G. Zigeuner, V. Eisenreich, H. Weichsel und W. Adam, Mh. Chem. 101, 1731 (1970).



### Experimenteller Teil

#### 1. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-2(1H)-chinazolinon (**1 a**)

3,2 g 2-Hydroxymethylcyclohexanon und 4,5 g Harnstoff werden 4 Stdn. in Xylol unter Rückfluß erhitzt und der Rückstand mit Äthanol angerieben. Plättchen (aus Alkohol), Ausb. 2,5 g, Schmp. 268°.

$C_8H_{12}N_2O$ . Ber. C 63,13, H 7,94, N 18,40.  
Gef. C 63,29, H 7,89, N 18,44.

#### 2. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-3-methyl-2(1H)-chinazolinon (**1 b**)

4 g 2-Hydroxymethylcyclohexanon und 7 g N-Methylharnstoff werden 5 Stdn. in Xylol unter Rückfluß erhitzt und der Rückstand mit Aceton angerieben. Plättchen (aus Aceton), Ausb. 2,4 g, Schmp. 194°.

$C_9H_{14}N_2O$ . Ber. C 65,03, H 8,48. Gef. C 65,20, H 8,60.

#### 3. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-8-piperidinomethyl-2(1H)-chinazolinon (**1 d**)

*Hydrochlorid*: Man erhitzt 15 g **1 a**, 3,2 g Paraformaldehyd und 12 g Piperidin-HCl in 100 ml Alkohol 3 Stdn. unter Rückfluß. Prismen aus Aceton/ $H_2O$ , Ausb. 24 g, Schmp. 190°.

$C_{14}H_{24}ClN_3O$ . Ber. C 58,83, H 8,46, N 14,70.  
Gef. C 58,95, H 8,38, N 14,60.

Aus der wäßr. Lösung des Hydrochlorides wird durch Fällen mit 5proz. wäßr. NaOH die *freie Base 1 d* erhalten. Plättchen (aus Alkohol), Schmp. 182—186°.

$C_{14}H_{23}N_3O$ . Ber. C 67,43, H 9,30. Gef. C 67,51, H 9,19.

#### 4. 3-Benzyl-3,4,5,6,7,8-hexahydro-8-dimethylaminomethyl-2(1H)-chinazolinon (**1 e**)

*Hydrochlorid*: 1 g **1 c**, 0,34 g Dimethylamin-HCl und 0,14 g Paraformaldehyd werden in 10 ml Alkohol 2 Stdn. erhitzt. Rhomboeder (aus  $H_2O$ /Aceton), Ausb. 1 g, Schmp. 162°.

$C_{18}H_{26}ClN_3O$ . Ber. C 64,37, H 7,80, N 12,51.  
Gef. C 64,22, H 7,94, N 12,37.

#### 5. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-8-p-tolylazo-2(1H)-chinazolinon (**1 f**)

Man löst 1 g **1 a** in 120 ml Äthanol und fügt unter Eiskühlung und Rühren eine Diazoniumsalzlösung (0,7 g p-Toluidin, 0,5 g  $NaNO_2$ , 12 ml verd. HCl und 70 ml Wasser) hinzu. Nach Extrahieren mit Äther wird der

Rückstand mit einem Gemisch von Benzol/Alkohol 1 : 1 in der Hitze ausgezogen. Gelbe Sechsecke (aus Äthanol), Ausb. 1,2 g, Schmp. 194—196°.

$C_{15}H_{18}N_4O$ . Ber. C 66,65, H 6,71, N 20,73.  
Gef. C 66,49, H 6,72, N 20,67.

6. *1,2,3,4,4a,5,6,7-Octahydro-2-oxo-chinazolin-3,8-dialdehyd (2 a)*

Zur Lösung von 8 g **1 a** in 12,2 ml Dimethylformamid (*DMF*) tropft man unter Eiskühlung 4,9 ml  $POCl_3$  hinzu, erwärmt 1 Stde. bei 90° und versetzt mit 200 ml Wasser. Balken (aus Äthanol), Ausb. 4,2 g, Schmp. 95—97°.

$C_{10}H_{12}N_2O_3$ . Ber. C 57,70, H 5,80, N 13,45.  
Gef. C 58,22, H 5,82, N 13,02.

7. *3,4,4a,5,6,7-Hexahydro-8-hydroximinomethyl-2(1H)-chinazolinon (2 b)*

0,8 g **2 a**, 20 ml Äthanol, 1,7 g Hydroxylamin-HCl, 18 ml 10proz. wäßr. NaOH und 18 ml Wasser werden am siedenden Wasserbad 15 Min. erhitzt. Nadeln (aus Äthanol), Ausb. 0,5 g, Schmp. 225—226°.

$C_9H_{13}N_3O_2$ . Ber. C 55,37, H 6,71, N 21,53.  
Gef. C 55,52, H 6,75, N 21,20.

8. *3-Benzyl-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahydro-2-oxo-chinazolin-8-aldehyd (2 c)*

Man suspendiert 10 g **1 c**<sup>1</sup> in 10,5 ml *DMF*, tropft unter Eiskühlung 4,2 ml  $POCl_3$  hinzu, erwärmt 1 Stde. auf 60° und fällt mit 200 ml Eiswasser. Nadeln (aus Äthanol), Ausb. 3 g, Schmp. 116°.

$C_{16}H_{18}N_2O_2$ . Ber. C 71,09, H 6,71, N 10,36.  
Gef. C 71,09, H 6,91, N 10,38.

9. *3-Benzyl-3,4,5,6,7,8-hexahydro-8-hydroximino-2(1H)-chinazolinon (6)*

2 g **1 c**<sup>1</sup> werden in Eisessig mit einer Lösung von 1 g  $NaNO_2$  in wenig  $H_2O$  unter Eiskühlung tropfenweise versetzt. Feine Nadeln (aus Äthanol), Ausb. 1 g, Schmp. 228°.

$C_{15}H_{17}N_3O_2$ . Ber. C 66,40, H 6,32, N 15,49.  
Gef. C 66,56, H 6,49, N 15,46.

10. *1,2,3,4,5,6,7,8-Octahydro-2-oxo-chinazolin-8-sulfonsäure (1 g)*

4 g **1 a** werden in 40 ml  $CHCl_3$  suspendiert, hiezu 1,6 ml Chlorsulfonsäure hinzugetropft und 3 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Balken (aus Wasser), Ausb. 3 g, Schmp. 200—202°.

$C_8H_{12}N_2O_4S$ . Ber. C 41,37, H 5,21, N 12,06, S 13,80.  
Gef. C 41,30, H 5,13, N 11,93, S 13,68.

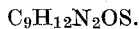
11. *3,4,5,6,7,8-Hexahydro-2(1H)-chinazolinthion (1 h)*

Zu 9,3 g 2-N-Dimethylaminomethylcyclohexanon, 4,7 g Thioharnstoff und 40 ml absol. Methanol fügt man 1 g Na hinzu und erhitzt 6 Stdn. unter Rückfluß. Feine Nadeln (aus Chlorbenzol), Ausb. 2,5 g, Schmp. 209°.

$C_8H_{12}N_2S$ . Ber. C 57,11, H 7,18, N 16,65, S 19,05.  
Gef. C 57,36, H 7,02, N 16,48, S 19,05.

## 12. 1,2,3,4,4a,5,6,7-Octahydro-2-thiono-chinazolin-8-aldehyd (2 d)

6,72 g **1 h**, 8,75 ml DMF, 6,15 ml POCl<sub>3</sub> wie sub 8. **2 d** wird über das Bisulfitadditionsprodukt gereinigt. Gelbe Quader (aus Äthanol), Ausb. 1 g; Schmp. 189°.



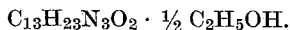
Ber. C 55,07, H 6,16, N 14,27, S 16,34.  
Gef. C 55,14, H 6,03, N 14,35, S 16,41.

13. 8a-(2'- bzw. 4'-Hydroxy-3',5'-dimethylphenyl)-octahydro-2(1H)-chinazolinone **3 a—e** bzw. -thione **3 f, g**

1 g **1 a, b, c, h** und 10 g 2,4- bzw. 2,6-Dimethylphenol werden mit 3 ml gesätt. alkohol. und 3 ml konz. HCl 4 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt, das überschüssige Xylenol durch Wasserdampfdestillation entfernt und der Rückstand mit NaHCO<sub>3</sub> neutralisiert, wobei sich **3 a—g** abscheiden. Ausb. 1,2—1,4 g (Tab. 1).

14. 8a-Äthoxy-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydro-6-methyl-4a,8-propano-pyrido[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-on (**4 a**)

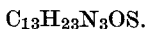
Man erhitzt 2 g **1 a** mit 0,7 g Methylamin-HCl, 0,7 g Paraformaldehyd in 20 ml Äthanol 3 Stdn. bei 70°, entfernt das Lösungsmittel, löst in Wasser und fällt die Base **4 a** mit 5proz. wäbr. NaOH aus. Feine Nadeln (aus Äthanol), Ausb. 0,6 g, Schmp. 220°. Die Substanz enthält ein halbes Mol Kristallalkohol.



Ber. C 60,84, H 9,48, N 15,20.  
Gef. C 60,82, H 9,09, N 15,00.

15. 8a-Äthoxy-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydro-6-methyl-4a,8-propanopyrido-[4,3-d]pyrimidin-2(1H)-thion (**4 b**)

2 g **1 h**, 0,7 g Methylamin-HCl und 0,7 g Paraformaldehyd wie sub 14. Feine Nadeln (aus Äthanol), Ausb. 0,5 g, Schmp. 184—186°.



Ber. C 57,96, H 8,61, N 15,60, S 11,90.  
Gef. C 58,10, H 8,44, N 14,97, S 11,93.

Tabelle 1

Nr.	Summenformel	Ber. C	Ber. H	Ber. N	Gef. C	Gef. H	Gef. N	Schmp.	Anmerkung
<b>3 a</b>	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	70,04	8,02	10,21	70,23	8,22	9,91	244	Balken/50proz. Äthanol
<b>3 b</b>	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	—	—	10,21	—	—	10,20	281	Balken/Äthanol
<b>3 c</b>	C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	70,80	8,38	—	70,68	8,32	—	260	Nadeln/50proz. Äthanol
<b>3 d</b>	C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	—	—	—	—	—	9,59	243	Nadeln/Chlorbenzol
<b>3 e</b>	C <sub>23</sub> H <sub>33</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	75,79	7,74	7,68	75,73	7,81	7,48	260	Rhomboider/Butanol
<b>3 f</b>	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	66,17	7,63	—	65,68	7,69	—	166—170	Nadeln/Dioxan—Wasser
<b>3 g</b>	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	66,17	7,63	9,64	66,19	7,57	9,49	267	Plättchen/Eisessig

16. 6-Benzyl-2,3,6,7,7a,8,9,10,10a,10b-dekahydro-10b-hydroxy-2-methyl-1H-pyrimido[5,6,1-ij]chinazolin-5-on (5)

2stdg. Erhitzen von 2 g **1 c**, 0,7 g Methylamin-HCl und 0,7 g Paraformaldehyd in 40 ml Äthanol am sied. Wasserbad und Aufarbeitung wie sub 14, gibt 1 g **5**, Balken (aus Aceton), Schmp. 174°.

$C_{18}H_{26}N_3O_2$ . Ber. C 68,33, H 8,28, N 13,28.

Gef. C 68,45, H 8,12, N 13,13.

*NMR-Spektren:*

**1 b**: NH 3,45<sup>b</sup> ppm; CH<sub>2</sub>/4 6,25<sup>m</sup> ppm; N-CH<sub>3</sub> 7,07<sup>s</sup> ppm; 4 CH<sub>2</sub> 8,3<sup>m</sup> ppm.

**1 c**<sup>s</sup>: NH 2,27<sup>b</sup> ppm; 5 arom. H 2,78<sup>s</sup> ppm; N-CH<sub>2</sub>-Ar 5,55<sup>s</sup> ppm; CH<sub>2</sub>/4 6,44<sup>b</sup> ppm; 4 CH<sub>2</sub> 7,9—8,6<sup>m</sup> ppm.

**2 c**: NH — 0,85<sup>b</sup> ppm; HCO 0,67<sup>s</sup> ppm; 5 arom. H 2,30<sup>s</sup> ppm; N-CH<sub>2</sub>-Ar 5,42<sup>s</sup> ppm; CH-CH<sub>2</sub>-N 6,88<sup>d, d</sup> ppm; CH<sub>2</sub>/7 7,57 ppm; CH<sub>2</sub>/5,6 7,8 bis 8,7<sup>m</sup>.

**4 a**: 2 NH 1,80<sup>b</sup>, 2,70<sup>b</sup> ppm; O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> 5,95<sup>a</sup>, 8,48<sup>t</sup> ppm; 1/2 Mol C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH 5,35<sup>a</sup>, 8,65<sup>t</sup> ppm, N-CH<sub>3</sub> 7,9<sup>s</sup> ppm (CF<sub>3</sub>COOH).

**4 b**: 2 NH 1,22<sup>b</sup>, 1,80<sup>b</sup> ppm; N-CH<sub>3</sub> 7,85<sup>s</sup> ppm; O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> 8,85<sup>t</sup> ppm.

**5**: arom. H 2,7<sup>s</sup> ppm; OH 4,3<sup>s</sup> ppm; N-CH<sub>2</sub>-Ar 5,4<sup>d</sup> ppm; CH<sub>2</sub>/3 6,0<sup>d</sup> ppm; CH<sub>2</sub>/7 6,8<sup>s</sup> ppm; CH<sub>2</sub>/1 7,6<sup>s</sup> ppm; N-CH<sub>3</sub> 7,7<sup>s</sup> ppm; H/7a 8,2<sup>b</sup> ppm; CH<sub>2</sub>/8,9,10 8,5<sup>m</sup> ppm.

<sup>8</sup> Zum gleichen Ergebnis gelangten *H. J. Roth* und *G. Langer*, Arch. Pharmaz. **301**, 736 (1968).