

Über Dihydro-6-methyl- bzw. -6-styryl-4-phenyl-2(1*H*)-pyrimidinone (-thione) sowie Hexahydro-5-benzoyl- bzw. -cinnamoyl-4,7-diphenyl-2(1*H*)-chinazolinone (-thione)

Über Heterocyclen, 27. Mitt.

Von

G. Zigeuner, H. Brunetti, H. Ziegler und M. Bayer

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität in Graz

(Eingegangen am 9. Juni 1970)

Dihydro-6-methyl-4-phenyl-2(1*H*)-pyrimidinone (-thione) (**1**) reagieren als α -Methylalkenylharnstoffe bzw. -thioharnstoffe mit Säuren zu Hexahydro-4,4'-methylen-di-2(1*H*)-pyrimidinonen (-thionen) (**3**), mit Phenolen zu Tetrahydro-6-hydroxyphenyl-2-(1*H*)-pyrimidinonen (-thionen) (**2**), mit Benzaldehyd zu 6-Styrylverbindungen (**1 d, e, g**) und mit α,β -ungesättigten Ketonen zu Tetrahydro-2(1*H*)-chinazolinonen (**7**). Aus 1,5-Diphenyl-1,4-pentadien-3-on und Harnstoffen, Thioharnstoffen bzw. Ammonrhodanid entstehen Diphenyl-1,3,7,9-tetraazaspiro-5,5-undecan-2,8-dione (**9**) bzw. Hexahydrotriphenyl-6-cinnamoyl-2(1*H*)-chinazolinthione (**10**). Hexahydro-6-benzoyl- bzw. -6-cinnamoyl-2(1*H*)-chinazolinone (-thione) (**10**) bilden sich allgemein bei Einwirkung von α,β -ungesättigten Ketonen auf Dihydro-4-phenyl-6-styryl-2(1*H*)-pyrimidinone (-thione) (**1 d, e, g**).

Heterocycles, XXVII: Dihydro-6-methyl- (or -6-styryl-) -4-phenyl-2(1H)-pyrimidinones (-thiones); Hexahydro-5-benzoyl- (or -cinnamoyl-) -4,7-diphenyl-2(1H)-quinazolinones (-thiones)

Dihydro-6-methyl-4-phenyl-2(1*H*)-pyrimidinones (-thiones) (**1**) react as α -methylalkenylureas (-thioureas) with acids to hexahydro-4,4'-methylenedi-2(1*H*)-pyrimidinones (-thiones) (**3**), with phenols to tetrahydro-6-hydroxyphenyl-2(1*H*)-pyrimidinones (-thiones) (**2**), with benzaldehyde to 6-styryl compounds (**1 d, e, g**) and with α,β -unsaturated ketones to tetrahydro-2(1*H*)-quinazolinones (**7**).

On reacting 1,5-diphenyl-1,4-pentadien-3-one with ureas, thioureas or ammonium thiocyanate, the products formed are diphenyl-1,3,7,9-tetraazaspiro-5,5-undecane-2,8-diones (**9**) and hexahydrotriphenyl-6-cinnamoyl-2(1*H*)-quinazolinethiones (**10**), resp. Hexahydro-6-benzoyl- (or -6-cinnamoyl-) -2(1*H*)-quinazolinones (-thiones) (**10**) are formed generally by the action of α,β -unsaturated ketones on dihydro-4-phenyl-6-styryl-2(1*H*)-pyrimidinones (-thiones) (**1 d, e, g**).

Dihydro-6-methyl-4-phenyl-2(1*H*)-pyrimidinone (**1 a, b**) bzw. das Thion **1 c** zeigen im allgemeinen ein den Verbindungen der 4,4-Dimethylreihe^{1, 2} analoges Verhalten gegenüber Säuren, Benzaldehyd bzw. Phenolen. Eingehende Studien galten der Umsetzung von **1 a—c** bzw. der Dihydro-6-styryl-2(1*H*)-pyrimidinone **1 d, e** (des Thions **1 g**) mit α, β -ungesättigten Ketonen. Im Verlauf dieser Untersuchungen ist es auch gelungen, die Struktur der bei der Reaktion von Dibenzalacetone mit Thioharnstoff, NH_4CNS bzw. *N*-Methylthioharnstoff entstehenden Kondensationsprodukte (**10 i, j**) aufzuklären.

Von den Dihydro-2(1*H*)-pyrimidinonen **1 a, b** kann nur **1 b** nach einer *Traub*synthese³ erhalten werden; zur Darstellung von **1 a** wird das Thion **1 c** mit HgO in Essigsäure behandelt bzw. mit H_2O_2 im alkalischen Medium zum Hydroperoxid **2 d** umgewandelt und dieses durch Erwärmen mit Säuren bzw. KMnO_4 in Essigsäure in **1 a** übergeführt. Zur Synthese von **1 c** ist die Methode *ter Horst—Robbins*⁴ (Umsetzung des 1-Phenyl-1-buten-3-ons mit NH_4CNS) am besten geeignet. Bei der Umsetzung von 1-Phenyl-1-buten-3-on mit Thioharnstoff und *Na*-Methylat in Methanol entsteht nicht die 6-Hydroxyverbindung **2 a**⁵, sondern das Tetrahydro-6-methyl-6-methoxy-4-phenyl-2(1*H*)-pyrimidinthion (**2 b**)⁶. *Na*-Äthylat in Äthanol führt **2 b** in das Äthoxytetrahydropyrimidinthion **2 c** über, welches beim Erwärmen Äthanol unter Bildung von **1 c** abgibt. Ebenso wie Dihydro-4,4,6-trimethyl-2(1*H*)-pyrimidinone¹ bzw. das entsprechende Thion² werden **1 a, c** durch Einwirkung von Mineralsäuren, allerdings in längerer Reaktionszeit, in Dimere, das 3,3',4,5,6,6'-Hexahydro-4-methyl-6,6'-diphenyl-4,4'-methylendi-2(1*H*)-pyrimidinon (**3 a**) bzw. -thion (**3 b**) umgewandelt; H_2O_2 im alkalischen Milieu führt **3 b** in **3 a** über. Versuche, **1 a, c** durch Erhitzen mit *Na*-Äthylat in absol. Äthanol bzw. NaNH_2 oder *K*-*tert.* Butylat in inerten Lösungsmitteln zu dimerisieren, sind fehlgeschlagen⁷. Behandlung von **3 a, 3 b** mit Schwefel in siedendem

¹ G. Zigeuner, E. Fuchs und W. Galatik, Mh. Chem. **97**, 43 (1966).

² G. Zigeuner, A. Frank, H. Dujmovits und W. Adam, Mh. Chem. **101**, 1415 (1970).

³ W. Traube, Ber. dtsch. chem. Ges. **27**, 277 (1900).

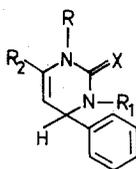
⁴ W. P. ter Horst, US.-Pat. 2 234 848; Chem. Abstr. **35**, 4242⁸ (1941); Th. E. Robbins, US.-Pat. 2 539 480; Chem. Abstr. **45**, 5924 a (1950).

⁵ R. Zimmermann, B. Brähler und H. Hotze, Angew. Chem. **72**, 58 (1960).

⁶ **2 b** ist ebenso wie **2 d** überraschend stabil; analog gebaute Verbindungen der 4,4-Dimethylreihe sind deutlich labiler².

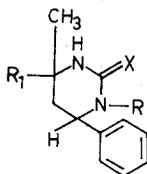
⁷ Das Dihydro-4,4,6-trimethyl- bzw. -3,4,4,6-tetramethyl-2(1*H*)-pyrimidinon verhalten sich analog; bei Anwesenheit von etwas wäsr. Alkali entstehen die entsprechenden Methylendi-2(1*H*)-pyrimidinone: G. Zigeuner, H. Schmidt, E. Pinter und W. Galatik, unveröffentlicht. Das Dihydro-4,4,6-trimethyl-2(1*H*)-pyrimidinthion gibt diese Reaktion nur im untergeordneten Ausmaß².

Xylol gibt unter Spaltung und Dehydrierung **4 a, b**. Beim Erhitzen mit 2,6-Dimethylphenol und Mineralsäure findet Retroaldolreaktion von **3 a, 3 b** unter gleichzeitiger Mitwirkung des Phenols zum Tetrahydro-6-hydroxyphenyl-2(1*H*)-pyrimidinon (**2 f**) bzw. -thion (**2 i**) statt⁸. Tetrahydro-6-hydroxyphenyl-2(1*H*)-pyrimidinone (-thione) **2 e—i** entstehen auch aus **1 a—c** mit 2,4- bzw. 2,6-Dimethylphenol und Salzsäure.



1

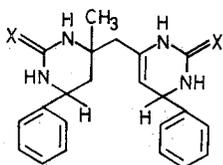
- a:** R = R₁ = H, R₂ = CH₃, X = O
b: R = H, R₁ = R₂ = CH₃, X = O
c: R = R₁ = H, R₂ = CH₃, X = S
d: R = R₁ = H, R₂ = CH=CH—C₆H₅, X = O
e: R = H, R₁ = CH₃, R₂ = CH=CH—C₆H₅, X = O
f: R = CH₃, R₁ = H, R₂ = CH=CH—C₆H₅, X = O
g: R = R₁ = H, R₂ = CH=CH—C₆H₅, X = S
h: R = CH₃, R₁ = H, R₂ = CH=CH—C₆H₅, X = S
i: R = R₁ = H, R₂ = CH₂—CH₂—C₆H₅, X = S



2

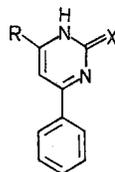
- a:** R = H, R₁ = OH, X = S
b: R = H, R₁ = OCH₃, X = S
c: R = H, R₁ = OC₂H₅, X = S
d: R = H, R₁ = OOH, X = O
e: R = H, R₁ = C₆H₂OH(CH₃)₂ (2,3,5), X = O
f: R = H, R₁ = C₆H₂OH(CH₃)₂ (4,3,5), X = O
g: R = CH₃, R₁ = C₆H₂OH(CH₃)₂ (4,3,5), X = O
h: R = H, R₁ = C₆H₂OH(CH₃)₂ (2,3,5), X = S
i: R = H, R₁ = C₆H₂OH(CH₃)₂ (4,3,5), X = S

⁸ Analoges ist bei Behandlung der 4,6,6,6'-Pentamethyl-methylendi-2(1*H*)-pyrimidinone¹ (des Thions²) mit Phenolen im sauren Medium zu beobachten.



3

a: X=O
b: X=S



4

a: R=CH₃, X=O
b: R=CH₃, X=S
c: R=CH₂-CH₂-C₆H₅, X=S

Mit Formaldehyd und den Hydrochloriden primärer bzw. sekundärer Amine gibt lediglich **1 c** definierte *Mannichbasen*⁹; **1 a, b** werden hier in komplexe Basengemische übergeführt. Bei Umsetzung von **1 a, b** mit Benzaldehyd im alkalischen Medium bilden sich in glatter Reaktion die Dihydro-4-phenyl-6-styryl-2(1*H*)-pyrimidinone (**1 d, e**); **1 c** wird unter gleichen Bedingungen nicht angegriffen, reagiert jedoch bei Anwesenheit von Piperidinacetat bzw. ZnCl₂ zu **1 g**. H₂O₂ im alkalischen Medium wandelt **1 g** in **1 d** um.

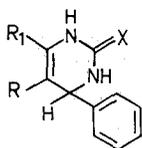
*Einwirkung von α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen auf **1 a—c***

Dihydro-6-phenyl-2(1*H*)-pyrimidinone (-thione) werden durch α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen unter dem Einfluß von Säuren bzw. Basen an der Kernstelle 5 alkyliert¹⁰. Analoge Umsetzungen mit **1 a—c** zeigten folgendes Bild:

Acrylnitril im Überschuß gibt mit **1 c** in Äthanol bei Anwesenheit von Na-Äthylat ein Zwischenprodukt C₁₇H₁₈N₄S von bisher noch ungeklärter Konstitution; dieses wird durch Erhitzen mit Na-Äthylat in Äthanol bzw. mit wäßrig-alkohol. Salzsäure in das 5-(2'-Cyanäthyl)-dihydro-6-methyl-4-phenyl-2(1*H*)-pyrimidinthion **5 a**, mit wäßr. Natronlauge in die Carbonsäure **5 b** übergeführt. **5 a** geht bei Behandlung mit konz. Salzsäure in Alkohol in das 1,2,3,4,4a,5-Hexahydro-4-phenyl-2-thiono-7(6*H*)-chinazolinon (**6**) über.

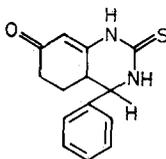
⁹ G. Zigeuner, A. Frank und W. Adam, Mh. Chem. **101**, 1788 (1970).

¹⁰ G. Zigeuner, M. Bayer, F. Paltauf und E. Fuchs, Mh. Chem. **98**, 22 (1967). Hier wurde bereits auf die im folgenden angeführten Ringschlußreaktionen der Dihydro-6-methyl-4-phenyl-2(1*H*)-pyrimidinone bzw. -thione (**1 a—c**) sowie der Styrylverbindungen (**1 d—h**) kurz hingewiesen. Die Chinazolinstrukturen **7, 10, 12** wurden erstmals in der Dissertation M. Bayer, Univ. Graz (1966), niedergelegt.

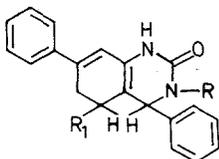


5

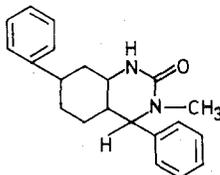
- a:** R = CH₂—CH₂—CN, R₁ = CH₃, X = S
b: R = CH₂—CH₂—COOH, R₁ = CH₃, X = S
c: R = CH₂—CH₂—CO—C₆H₅, R₁ = CH₃, X = S
d: R = CH₂—CH₂—CO—C₆H₅, R₁ = CH=CH—C₆H₅, X = O, S
e: R = CH(C₆H₅)—CH₂—CO—C₆H₅, R₁ = CH=CH—C₆H₅, X = O, S
f: R = CH(C₆H₅)—CH₂—CO—CH=CH—C₆H₅, R₁ = CH=CH—C₆H₅,
 X = O, S



6



7



8

- a:** R=R₁=H
b: R=CH₃, R₁=H
c: R=R₁=CH₃

Mit 3-Dimethylamino-1-phenyl-1-propanon-HCl reagiert **1 b** unter Einfluß von Na-Äthylat, **1 a** erst bei Einwirkung von K-tert. Butylat zum 3,4,5,6-Tetrahydro-4,7-diphenyl- bzw. -3-methyl-4,7-diphenyl-2(1*H*)-chinazolinon (**7 a, b**); **7 b** gibt bei katalytischer Hydrierung **8**. **1 c** verhält sich unter gleichen Bedingungen indifferent. Das 1-Phenyl-2-buten-1-on konnte nur mit **1 b** und nur im sauren Medium zum Tetrahydro-2(1*H*)-chinazolinon **7 c** umgesetzt werden. Bei Einwirkung von 1-Buten-3-on, 1-Phenyl-1-buten-3-on, 1,3-Diphenyl-1-propen-3-on bzw. 1,5-Diphenyl-1,4-pentadien-3-on in Säuren bzw. im alkalischen Milieu tritt Zersetzung von **1 a—c** ein.

Für die Chinazolinstruktur von **7 a, b, c, 8** sprechen auch die NMR-Spektren; allerdings konnte aus ihnen die Stellung der Phenylgruppe in

Position 7 nicht mit Sicherheit abgeleitet werden, doch deuten Analogieschlüsse zur Reaktion von **1 c** mit Acrylnitril (**5 a**, **6**) darauf hin, daß auch bei Umsetzung von **1 a**, **b** mit 1-Dimethylamino-3-phenyl-3-propanon-HCl bzw. 1-Phenyl-2-buten-1-on *Michael*-addition an der Kernstelle 5 (**5 c**) und hierauf Aldolreaktion des Carbonyls der Seitenkette mit dem $\text{CH}_3/6$ unter Ringschluß zu den 7-Phenylverbindungen **7 a**, **b**, **c**, stattfindet.

In der Umsetzung von **1 a**, **b** zu **7 a**, **b**, **c** sind Parallelen zum Verhalten cyclischer α -Methylenamine gegenüber α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen gegeben. *Cervinka*¹¹ erhielt aus dem 1,2-Dimethyl-1-piperidein mit Acrolein das 1-Methylhexahydrochinolin, *Ireland*¹² aus dem 1,2-Dimethyl-1-pyrrolin mit 1-Buten-3-on das 2,3,4,5-Tetrahydro-1,6-dimethylindol.

Reaktion von 1,5-Diphenyl-1,4-pentadien-3-on mit Harnstoffen, Thioharnstoffen bzw. NH_4CNS

Im sauren Medium setzt sich das 1,5-Diphenyl-1,4-pentadien-3-on (*DPon*) mit Harnstoff bzw. N-Methylharnstoff zum 4,10-Diphenyl- bzw. 1,7-Dimethyl-4,10-diphenyl-1,3,7,9-tetrazaspiro-5,5-undecan-2,8-dion **9 a** bzw. **9 b** um. Zu **9 a** führt auch die Einwirkung von Harnstoff auf **1 d** im sauren Milieu¹³. Die Darstellung der entsprechenden Dithione **9 c**, **d** auf analogem Weg ist nicht gelungen; Thioharnstoff reagiert bei Anwesenheit von Säuren nicht mit *DPon*, N-Methylthioharnstoff gibt das Chinazolinthion **10 j**.

Setzt man das *DPon* mit Thioharnstoff im Molverhältnis 1 : 3 in Methanol mit Na-Methylat um, so bildet sich nach 1stdg. Kochen das Dihydro-4-phenyl-6-styryl-2(1*H*)-pyrimidinthion **1 g** in 20proz. Ausbeute. In Äthanol mit Na-Äthylat entsteht aus äquimolaren Mengen der Reaktionspartner nach 8stdg. Erhitzen ein gelbgefärbtes Isomeres, das 4-Phenyl-6-(2'-phenyläthyl)-2(1*H*)-pyrimidinthion (**4 c**); zum gleichen Produkt **4 c** gelangt man durch Behandlung von **1 g** mit Na-Methylat in siedendem Methanol. Zum Strukturbeweis wurde 1,5-Diphenyl-1-penten-3-on mit NH_4CNS zum Dihydro-4-phenyl-6-(2'-phenyläthyl)-2(1*H*)-pyrimidinthion **1 i** umgesetzt und dieses mit Schwefel in siedendem Xylol zu **4 c** dehydriert. Mit N-Methylthioharnstoff reagiert *DPon* im

¹¹ O. *Cervinka*, Coll. Czech. Chem. Comm. **25**, 1174 (1960).

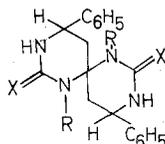
¹² R. E. *Ireland*, Chem. and Ind. **1958**, 979.

¹³ Über analoge Reaktionen des 2,6-Dimethyl-2,5-heptadien-4-ons, 2-Methyl-6-phenyl-2,5-hexadien-4-ons bzw. des Dihydro-4,4-dimethyl-6-styryl-2(1*H*)-pyrimidinons mit Harnstoffen im sauren Medium vgl. G. *Zigeuner*, E. *Fuchs*, H. *Brunetti* und H. *Sterk*, Mh. Chem. **97**, 36 (1966); G. *Zigeuner*, E. *Fuchs* und W. *Galatik*¹.

alkalischen Milieu nicht; mit NH_4CNS nach *ter Horst—Robbins*⁴ entsteht das Hexahydro-2(1*H*)-chinazolinthion **10 i**¹⁴.

6-Benzoyl- bzw. 6-Cinnamoylhexahydro-4,5,7-triphenyl-2(1*H*)-chinazolinone bzw. -thione (**10 a—j**)

Aus den im vorstehenden Abschnitt niedergelegten Ergebnissen kann abgeleitet werden, daß die Umsetzung von *DPon* mit Harnstoffen, Thioharnstoffen bzw. Ammonrhodanid primär zu Dihydro-6-styryl-2(1*H*)-pyrimidinonen (-thionen) (**1 d, f—h**) führt; **1 d** bzw. die entsprechende 1-Methylverbindung **1 f** addieren dann im sauren Medium ein weiteres Molekül Harnstoff bzw. N-Methylharnstoff zu den Tetraazaspiro-[5,5]-undecan-2,8-dionen **9 a, b**. Die Dihydro-4-phenyl-6-styryl-2(1*H*)-pyrimidinthione **1 g, h** reagieren unter den eingehaltenen Bedingungen nicht mit weiterem Thioharnstoff, NH_4CNS bzw. N-Methylthioharnstoff, sondern werden entweder isomerisiert (**1 g** zu **4 c**) oder addieren ein zweites Molekül *DPon* unter Bildung der Chinazoline **10 i, j**.



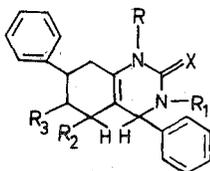
9

- a: R = H, X = O
- b: R = CH₃, X = O
- c: R = H, X = S
- d: R = CH₃, X = S

Weitere, in dieser Hinsicht unternommene Versuche zeigen, daß Dihydro-4-phenyl-6-styryl-2(1*H*)-pyrimidinone (-thione) (**1 d, e, g**) allgemein mit Phenylvinylketonen zu 6-Acylohexahydro-2(1*H*)-chinazolinonen bzw. -thionen (**10 a—g, i**) reagieren.

Das 1-Dimethylamino-3-phenyl-3-propanon-HCl sowie das 1,3-Diphenyl-1-propen-3-on geben mit **1 d, e, g** beim Verschmelzen bei 180°

¹⁴ Das 2,6-Dimethyl-2,5-heptadien-4-on reagiert mit Thioharnstoff und NaOCH_3 bzw. NaOC_2H_5 zum Dihydro-4,4-dimethyl-6-(2-methyl-2-methoxypropyl)-2(1*H*)-pyrimidinthion bzw. Tetramethyl-1,3,7,9-tetraza-5,5-spiro-undecan-2,8-dithion; im sauren Medium bzw. mit NH_4CNS bildet sich nur der genannte Spirokörper. Methylthioharnstoff gibt mit Phoron sowohl im basischen als auch im sauren Milieu das entsprechende Tetraazaspiroundecan: *G. Zigeuner, E. Fuchs, H. Brunetti und H. Sterk*¹³. Das 2-Methyl-6-phenyl-2,5-hexadien-4-on gibt mit NH_4CNS das Dihydro-4,4-dimethyl-6-styryl-2(1*H*)-pyrimidinthion².



10



11

- 10 a:** R = R₁ = R₂ = H, R₃ = CO—C₆H₅, X = O
b: R = R₂ = H, R₁ = CH₃, R₃ = CO—C₆H₅, X = O
c: R = R₁ = R₂ = H, R₃ = CO—C₆H₅, X = S
d: R = R₁ = H, R₂ = C₆H₅, R₃ = CO—C₆H₅, X = O
e: R = R₁ = H, R₂ = C₆H₅, R₃ = CO—C₆H₅, X = S
f: R = R₁ = H, R₂ = C₆H₅, R₃ = CO—CH=CH—C₆H₅, X = O
g: R = H, R₁ = CH₃, R₂ = C₆H₅, R₃ = CO—CH=CH—C₆H₅, X = O
h: R = CH₃, R₁ = H, R₂ = C₆H₅, R₃ = CO—CH=CH—C₆H₅, X = O
i: R = R₁ = H, R₂ = C₆H₅, R₃ = CO—CH=CH—C₆H₅, X = S
j: R = CH₃, R₁ = H, R₂ = C₆H₅, R₃ = CO—CH=CH—C₆H₅, X = S

bzw. bei Umsetzung in Äthanol mit Na-Äthylat (**1 g**) die 6-Benzoylhexahydro-4,7-diphenyl-2(1H)-chinazolinone **10 a, b** (das Thion **10 c**) bzw. das 6-Benzoylhexahydro-4,5,7-triphenyl-2(1H)-chinazolinon **10 d** (das Thion **10 e**); mit *DPon* bilden sich die 6-Cinnamoylhexahydro-4,5,7-triphenyl-2(1H)-chinazolinone **10 f, g** (das Thion **10 i**).

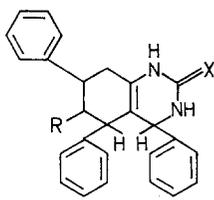
Die 1-Methylverbindung **10 h** entsteht bei Behandlung des Tetraazaspiroundecandions **9 b** mit sied. wäßr.-alkohol. Salzsäure; zweifellos wird hier **9 b** durch die Säure unter Methylharnstoffabspaltung zum Dihydro-1-methyl-4-phenyl-6-styryl-2(1H)-pyrimidinon **1 f** und dieses z. T. weiter zu *DPon* und Methylharnstoff abgebaut; **1 f** und *DPon* geben dann **10 h**. Aus dem Tetraazaspiroundecan **9 a** erhält man bei gleicher Behandlung unter Eliminierung von Harnstoff und Dimerisierung des intermediär entstehenden Styrylpyrimidinons **1 d** das Hexahydro-4,5,7-triphenyl-6-(1,2,3,4-tetrahydro-2-oxo-4-phenyl-6-pyrimidyl)-2(1H)-chinazolinon **12 g**.

Die Formulierungen **10 b, c** sind mit den NMR-Spektren, die die Struktur **5 d** bzw. **11** ausschließen, gut verträglich; die Identität des Chinazolingerüstes von **10 a** und **10 c** wurde durch Überführung von **10 c** in **10 a** mittels H₂O₂ bewiesen. Infolge der geringen Löslichkeit von **10 d, e** zeigen die NMR-Spektren eine mangelhafte Auflösung, die eine einwandfreie Zuordnung sämtlicher Signale nicht erlaubt; doch sprechen auch hier die Spektren gegen das Vorliegen von **5 e** bzw. **11** und für **10 d, e**; Einwirkung von H₂O₂ auf **10 e** gibt **10 d**.

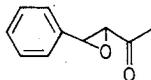
Eingehend haben wir uns mit der Struktur und der Reaktivität von **10 i** beschäftigt. Im IR-Spektrum finden sich die charakteristischen

Banden der Cinnamoylgruppe sowie der Ringdoppelbindung, im NMR-Spektrum die Signale der 2 NH-Gruppen sowie der Protonen der C=C-Doppelbindung des Cinnamoylrestes; Signale, die auf die Strukturen **5 f**, **11** schließen lassen, fehlen. Das Massenspektrum zeigt, daß **10 i** nach 2 Richtungen aufgesprengt wird; einerseits erfolgt Ablösung des Cinnamoylrestes vom Chinazolinsystem, andererseits Rückspaltung in die Ausgangsverbindungen **1 g** und *DPon*.

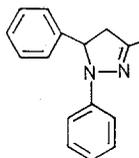
Nach dem Ergebnis der Einwirkung von H_2O_2 auf **10 f** bzw. **10 i** sind auch hier die Chinazolingerüste identisch; dem in beiden Fällen entstehenden Reaktionsprodukt kommt mit großer Wahrscheinlichkeit die

**12**

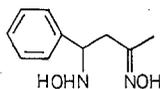
a: X=O, R=



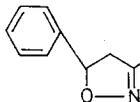
b: X=S, R=



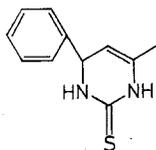
c: X=S, R=

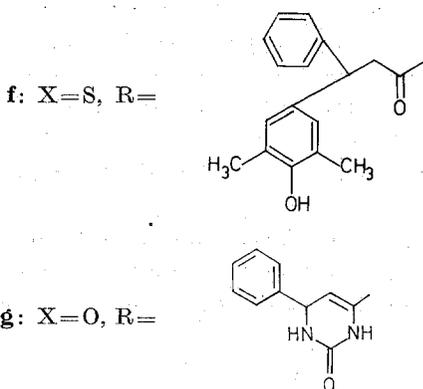


d: X=S, R=



e: X=S, R=





Äthylenoxidformel **12 a** zu. Bei Umsetzung von **10 i** mit Phenylhydrazin, Hydroxylamin bzw. Thioharnstoff (in Butanol mit Na-Butylat) wird der Cinnamoylrest in der für α,β -ungesättigte Ketone charakteristischen Weise angegriffen (**12 b, c, e**); **12 c** geht mit Säuren in das Isoxazolin **12 d** über. 2,6-Xylenol wird im sauren Medium ebenfalls an der C=C-Doppelbindung der Seitenkette addiert (**12 f**)¹⁵. Die NMR-Spektren von **12 b—f** zeigen eine für sichere Zuordnungen zu geringe Auflösung; doch lassen sich aus den IR-Spektren bestimmte Aussagen ableiten: die typischen Banden der Cinnamoylgruppe fehlen allgemein; hingegen finden sich die Bande der Ringdoppelbindung von **12 b, d—f** mit ziemlich konstanter Lage bei 1685—1698 k sowie die durch Wegfallen der Konjugation nach kürzeren Wellen verschobene Bande der CO-Gruppe der Seitenkette von **12 f**.

Das aus dem Tetraazaspiroundecan **9 b** erhaltene N-Methylcinnamoylchinazolinon **10 h** ist mit dem bei Umsetzung des Dihydro-3-methyl-4-phenyl-6-styryl-2(1*H*)-pyrimidinons **1 e** mit *DPon* erhaltenen 3-Methylchinazolinon **10 g** nicht identisch. Wie aus dem NMR-Spektrum zu entnehmen ist (NH bei 4,90 ppm in τ), liegt **10 h** als Hexahydro-1-methyl-2(1*H*)-chinazolinon **10 h** vor; aus diesem Befund läßt sich auch die Struktur von **9 b** als 1,7-Dimethyltetraazaundecandion **9 b** ableiten. Ebenfalls als 1-Methylverbindung (NH bei 1,7 ppm in τ) ist **10 j** anzusehen.

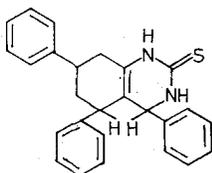
¹⁵ Das Hexahydro-2(1*H*)-chinazolinthion (-on) addiert im sauren Medium Phenole zu Octahydro-8a-hydroxyphenyl-2(1*H*)-chinazolinthionen (-onen): G. Zigeuner, V. Eisenreich und W. Immel, Mh. Chem. **101**, 1745; Tetrahydro-spiro[cyclohexan-1,4'(1*H*)-chinazolin]-2'(3'*H*)-thione (-one) geben diese Reaktion nicht mehr. Offenbar verlieren Hexahydro-2(1*H*)-chinazolinthione (-one) mit steigender Substitution die Fähigkeit zur Phenoladdition.

Für den Verlauf der Reaktion der Dihydro-6-styryl-2(1*H*)-pyrimidinone bzw. -thione (**1 d—h**) mit Phenylvinylketonen kann angenommen werden, daß diese als Vinyloge der Dihydro-6-phenyl- bzw. -4,6-diphenyl-2(1*H*)-pyrimidinone (-thione)¹⁰ durch das ungesättigte Keton primär an der Kernstelle 5 alkyliert werden (**5 d—f**) und sekundär einer weiteren *Michael*-Reaktion zu den Chinazolinonen (-thionen) **10 a—j** unterliegen.

Massenspektrum von **10 i**

Molgew. 526
Fragmente

$$\frac{m}{e} = 395$$



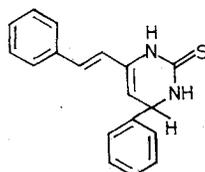
$$\frac{m}{e} = 131 \quad \text{C}_6\text{H}_5\text{—CH=CH—CO—}$$

$$\frac{m}{e} = 103 \quad \text{—CH=CH—C}_6\text{H}_5$$

Molgew. 526
Fragmente

$$\frac{m}{e} = 77 \quad \text{C}_6\text{H}_5$$

$$\frac{m}{e} = 292$$



$$\frac{m}{e} = 234 \quad (\text{C}_6\text{H}_5\text{—CH=CH—})_2\text{CO}$$

Für diese Deutung spricht das reaktive Verhalten¹⁶ der Dihydro-4-phenyl- bzw. -4,4-dimethyl-6-styryl-2(1*H*)-pyrimidinone bzw. -thione gegenüber 1,3-dinucleophilen Agentien, *CH*-aciden Verbindungen bzw. Formaldehyd und primären Aminen. Danach zeigen die Kernstelle 6 sowie die Position 2' des Styrylrestes elektrophilen, die Kernstelle 5 jedoch nucleophilen Charakter. Für die Dimerisierung von Styrylverbindungen (**1 d**) zu **12 g** muß auf Grund dieser Ergebnisse derselbe Mechanismus wie für die Einwirkung von α,β -ungesättigten Ketonen auf Styrylverbindungen (**1 d—h**) angenommen werden.

¹⁶ Über das Verhalten von 6-Styryl-2(1*H*)-pyrimidinonen gegenüber Harnstoffen sowie über die Tatsache der Dimerisierung im sauren Medium wurde schon berichtet¹; desgleichen über die Bildung von Hexahydro-2(1*H*)-pyrido[4,3-*d*]pyrimidinonen aus Dihydro-6-styryl-2(1*H*)-pyrimidinonen, Formaldehyd und primären Aminen: *G. Zigeuner, W. Adam und W. Galatik, Mh. Chem.* **97**, 52 (1966). Über die genannten Umsetzungen sowie Reaktionen von 6-Styryl-2(1*H*)-pyrimidinonen (-thionen) mit *o*- und *p*-reaktiven Phenolen, Phenylnitromethan, Dimedon, 4-OH-Cumarin bzw. Säuren liegt umfangreiches exper. Material vor, welches in zahlreichen Dissertationen, die an der Univ. Graz durchgeführt wurden, niedergelegt wurde und in nächster Zeit in dieser Zeitschrift publiziert werden soll: *E. Fuchs* (1959), *B. Bonath* (1960), *H. Brunetti* (1961), *G. Duesberg* (1961), *F. Holzer* (1961), *R. Hopmann* (1961), *H. Reuther* (1965), *M. Bayer* (1966), *W. Galatik* (1966), *B. Juraszovits* (1966), *H. Schmidt* (1968).

Hierüber wird noch ausführlich berichtet werden¹⁷.

Herrn Dr. *H. W. Fehlhaber*, Org.-Chem. Institut der Universität Bonn, danken wir für die Aufnahme und Interpretation des Massenspektrums.

Experimenteller Teil

1. 3,4-Dihydro-6-methyl-4-phenyl-2(1H)-pyrimidinon (**1 a**)

a) 5 g Dihydro-6-methyl-4-phenyl-2(1H)-pyrimidinthion (**1 c**), 5 g rotes HgO und 25 ml Essigsäure werden 15 Min. am sied. Wasserbad erhitzt, filtriert und das Lösungsmittel im Vak. bei 50° entfernt. Man extrahiert den Rückstand mit Cyclohexan und läßt auskristallisieren. Nadeln aus wenig Isopropylalkohol, Ausb. 1,2 g, Schmp. 160°.

$C_{11}H_{12}N_2O$. Ber. C 70,18, H 6,42, N 14,88.
Gef. C 70,07, H 6,37, N 14,72.

b) 3,4,5,6-Tetrahydro-6-hydroperoxy-6-methyl-4-phenyl-2(1H)-pyrimidinon (**2 d**). Zur Lösung von 1,5 g KOH in 25 ml absol. Methanol fügt man 2 g **1 c** und tropft unter Rühren 6 ml 30proz. H₂O₂ so langsam sa, daß die Temp. nicht über 40° steigt. Nach weiterem 2stdg. Rühren wird im Vak. eingedampft, der Rückstand in Wasser aufgenommen, **2 d** abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert. Stäbchen, Ausb. 1 g, Schmp. 159°.

$C_{11}H_{14}N_2O_3$. Ber. C 59,45, H 6,35, N 12,61.
Gef. C 60,00, H 6,50, N 12,61.

c) 1 g **2 d** wird in 20 ml Äthanol mit 5 ml konz. HCl 12 Stdn. auf 80° erwärmt und mit 5proz. wäbr. NaOH neutralisiert; hier fallen 0,5 g **1 a** aus, Schmp. 160°.

2. 3,4-Dihydro-3,6-dimethyl-4-phenyl-2(1H)-pyrimidinon (**1 b**)

12 g 1-Phenyl-1-buten-3-on und 12 g 40proz. wäbr. Methylaminlösung werden bis zur klaren Lösung geschüttelt, 10 Stdn. bei 0° stehengelassen, bei 10° Badtemp. mit etwa 20 ml Essigsäure so langsam neutralisiert, daß die Temp. nicht über 15° steigt, und mit einer Lösung von 8 g KCNO in 20 ml H₂O versetzt. Nach 15stdg. Rühren bei 20° scheiden sich Kristalle von **1 b** neben einer harzigen Schicht ab, von welcher dekantiert wird. Nach 48stdg. Stehen im Exsiccator verreibt man mit 30 ml CCl₄, nutschts die schmierige Masse ab, gibt 10 ml CCl₄ nach und kristallisiert aus 20proz. Äthanol um; 4 g feine Nadeln, Schmp. 152°.

$C_{12}H_{14}N_2O$. Ber. C 71,26, H 6,97, N 13,85.
Gef. C 71,51, H 6,88, N 13,77.

3. 3,4-Dihydro-4-methyl-6-phenyl-2(1H)-pyrimidinthion (**1 c**)

Man erhitzt 12 g 1-Phenyl-1-buten-3-on mit 6 g NH₄CNS in 35 ml Benzol und 2,5 g Cyclohexanol 5—6 Stdn. unter Rückfluß und Wasser-

¹⁷ Über die Dimerisierung von **1 g** sowie die Identität des Dimeren mit **12 e** vgl. *G. Zigeuner, Ch. Knopp* und *A. Fuchsgruber*, 31. Mitt. d. Reihe, Mh. Chem. **101**, 1827 (1970).

abscheidung, nutschts den Niederschlag ab, wäscht mit Äthanol und Äther und kristallisiert aus Äthanol um. Nadeln, Ausb. 9 g, Schmp. 198—199°.

$C_{11}H_{12}N_2S$. Ber. C 64,67, H 5,92, S 15,70.
Gef. C 65,02, H 5,95, S 15,70.

4. *3,4,5,6-Tetrahydro-6-methoxy-6-methyl-4-phenyl-2(1H)-pyrimidinthion (2b)*

a) 10 g 1-Phenyl-1-buten-3-on und 5 g Thioharnstoff werden zu einer Lösung von 0,5 g Na in 50 ml absol. Methanol zugegeben, der Ansatz 1 Stde. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt und abgekühlt, wobei sich **2 b** abscheidet. Stäbchen aus Methanol, Ausb. 12 g, Schmp. 210°.

b) Zur Lösung von 1 g Na in 100 ml absol. Methanol werden 4,5 g **1 c** zugegeben und der Ansatz 4 Stdn. zum Sieden erhitzt, Ausb. 3 g **2 b**.

$C_{12}H_{16}N_2OS$. Ber. N 11,85, S 13,56. Gef. N 11,83, S 13,54.

c) *Tetrahydro-6-äthoxy-6-methyl-4-phenyl-2(1H)-pyrimidinthion (2 c)*. Man läßt eine Lösung von 0,5 g Na in 50 ml absol. Äthanol nach Zugabe von 2 g **2 b** 5 Stdn. sieden; beim Erkalten scheiden sich 0,5 g **2 c** aus. Stäbchen aus Äthanol, Schmp. 203°.

$C_{13}H_{18}N_2OS$. Ber. C 62,67, H 7,25. Gef. C 62,39, H 7,04.

Beim Erwärmen im Vak. auf 50° gibt **2 c** Äthanol unter Bildung von **1 c** ab.

5. *3,3',4,5,6,6'-Hexahydro-4-methyl-6,6'-diphenyl-4,4'-methylendi-2(1H)-pyrimidinon (3 a)*

a) 1 g **1 a** wird 10 Stdn. in 10 ml 65proz. H_2SO_4 bei 80° stengelassen, in 100 ml H_2O gegossen und mit 10proz. wäßr. NaOH neutralisiert. Plättchen aus Äthanol, Schmp. 176°.

$C_{22}H_{24}N_4O_2$. Ber. C 70,19, H 6,43, N 14,88.
Gef. C 70,00, H 6,26, N 14,93.

b) Man fügt zur Lösung von 2,5 g KOH in 70 ml Methanol 3 g **3 b** und behandelt mit 12 ml 30proz. H_2O_2 wie sub 1 b), Ausb. 1,1 g **3 a**, Schmp. 176°.

c) Erhitzen von 5 g **3 a** mit 0,5 g Schwefel in 100 ml Xylol gibt 1 g **4 a**, Schmp. und Mischschmp.¹⁸ 206°.

6. *3,3',4,5,6,6'-Hexahydro-4-methyl-6,6'-diphenyl-4,4'-methylendi-2(1H)-pyrimidinthion (3 b)*

a) 2 g **1 c** geben nach 5tägigem Stehen in 20 ml Äthanol mit 10 Tr. konz. HCl 0,4 g **3 b**; Nadeln aus Methanol, Schmp. 267°.

$C_{22}H_{24}N_4S_2$. Ber. C 64,67, H 5,92, N 13,71, S 15,70.
Gef. C 64,45, H 5,71, N 13,71, S 15,57.

b) 6stdg. Erhitzen von 5 g **3 b** wie sub 5 c) gibt 0,5 g **4 b**, Schmp. und Mischschmp.¹⁹ 192°.

¹⁸ P. N. Evans, J. prakt. Chem. [2] **48**, 508 (1893).

¹⁹ A. v. Merckat, Ber. dtsch. chem. Ges. **52**, 869 (1919).

7. *Tetrahydro-6-methyl-4-phenyl-6-(2- bzw. 4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)-2(1H)-pyrimidinone 2 e—g bzw. -thione 2 h, i*

1 g **1 a, c** wird mit 5 g 2,4- bzw. 2,6-Dimethylphenol (1 g **1 b, 3 a, b** mit 5 g 2,6-Xylenol) in 3 ml konz. und 3 ml gesätt. alkohol. HCl 4 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt, das überschüss. Xylenol durch Wasserdampfdestillation entfernt und der amorphe Rückstand mit Benzol oder Toluol angerieben.

Tabelle 1

Nr.	Summenformel ^a	Ber. N	Gef. N	Schmp., °C	Anmerkung
2 e	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₂	9,02	9,16	257	Plättchen aus Butanol
2 f	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₂	9,02	8,88	222	Plättchen aus 50proz. Alkohol
2 g	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₂	8,63	8,52	288	Nadeln aus n-Butanol
2 h	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ OS	8,58	8,63	245	Nadeln aus Alkohol
2 i	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ OS	8,58	8,53	231	Nadeln aus Alkohol

^a CH-Werte vgl. Diss. *H. Brunetti*, Univ. Graz 1961.

8. *3,4-Dihydro-4-phenyl-6-styryl-2(1H)-pyrimidinon (1 d)*

a) Aus der Lösung von 1 g **1 a** und 2 g Benzaldehyd in 5 ml 20proz. alkohol. KOH und 5 ml 70proz. wäßr. Alkohol beginnt **1 d** nach 1stdg. Stehen bei 20° auszukristallisieren; nach 48 Stdn. wird abgenutscht und aus Alkohol n-Butanol oder Aceton umkristallisiert. Nadeln, Ausb. 1,2 g, Schmp. 218°.

C₁₈H₁₆N₂O. Ber. C 78,23, H 5,83. Gef. C 78,67, H 5,76.

b) 1 g **1 g** wird in 10 ml Äthanol mit 0,6 g KOH suspendiert, zunächst mit 1,5 ml 30proz. H₂O₂ und nach 30 Min. mit weiteren 3,5 ml H₂O₂ tropfenweise versetzt. Nach Abklingen der Reaktion fügt man zur Lösung von restlichem **1 g** 5 ml CHCl₃, rührt noch 2 Stdn. und engt im Vak. bis zur Kristallisation ein, Ausb. 0,5 g.

9. *3,4-Dihydro-3-methyl-4-phenyl-6-styryl-2(1H)-pyrimidinon (1 e)*

1 g **1 b** gibt nach Behandlung wie sub 8 a) 1,3 g **1 e**. Nadeln aus Butanol, Schmp. 236°.

C₁₉H₁₈N₂O. Ber. C 78,59, H 6,25, N 9,64.
Gef. C 78,70, H 6,26, N 9,58.

10. *3,4-Dihydro-4-phenyl-6-styryl-2(1H)-pyrimidinthion (1 g)*

a) 2 g **1 c** in 15 ml Äthanol werden mit 5 g Benzaldehyd und je 15 ml Piperidin und Eisessig 8 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt, der Wasserdampfdestillation unterworfen, der dunkle Rückstand mit Benzol in der Hitze gelöst und abgekühlt, wobei **1 g** auskristallisiert. Prismen aus Alkohol, Ausb. 1 g, Schmp. 182°.

C₁₈H₁₆N₂S. Ber. C 73,93, H 5,51, N 9,58.
Gef. C 73,97, H 5,96, N 9,45.

b) Zu 2 g Na in 100 ml absol. Methanol gibt man 25 g Thioharnstoff, erhitzt zum Sieden und läßt 25 g 1,5-Diphenyl-1,4-pentadien-3-on in 250 ml Benzol unter Rühren innerhalb 1 Stde. zutropfen. Nach Abkühlen wird mit Essigsäure bis zum pH 7 versetzt, bei 0° mehrere Stdn. stehengelassen, Thioharnstoff und Na-Acetat abfiltriert, mit Benzol gewaschen und im Vak. bei 50° eingedampft. Der Rückstand wird mit Benzol angerieben, abgenutscht gründlich mit Wasser gewaschen und aus Alkohol oder Benzol umkristallisiert. Ausb. 6 g, Schmp. 182°.

$C_{18}H_{16}N_2S$. Ber. N 9,58, S 10,96. Gef. N 9,40, S 11,15.

11. 6-(2'-Phenyläthyl)-4-phenyl-2(1H)-pyrimidinthion (4 c)

a) Man läßt 13,4 g 1,5-Diphenyl-1,4-pentadien-3-on, 17 g Thioharnstoff in 60 ml absol. Methanol mit 1 g Na 8 Stdn. unter Rückfluß sieden, versetzt mit gesätt. alkohol. HCl bis pH 7; hier fällt 4 c amorph an. Nach Lösen in 50 ml Eisessig und 8 Stdn. Stehen kristallisiert 4 c aus. Gelbe Nadeln aus Essigester, Aceton, Äthanol oder Benzol, Ausb. 2,6 g, Schmp. 200°.

$C_{18}H_{16}N_2S$. Ber. C 73,93, H 5,51, N 9,58, S 10,96.
Gef. C 73,99, H 5,51, N 9,57, S 10,76.

Behandlung mit 2,4- bzw. 2,6-Xylenol wie sub 7. verändert 4 c nicht.

b) Man erhitzt 2 g 1 g in 20 ml absol. Methanol mit 0,4 g Na 8 Stdn. zum Sieden und arbeitet wie sub 11 a) auf. Gelbe Nadeln aus Benzol, Ausb. 1,8 g, Schmp. 200°.

$C_{18}H_{16}N_2S$. Ber. N 9,58, S 10,96. Gef. N 9,70, S 10,97.

c) 3,4-Dihydro-6-(2'-phenyläthyl)-4-phenyl-2(1H)-pyrimidinthion (1 i). 4 g 1,5-Diphenyl-3-penten-1-on und 1,3 g NH_4CNS geben nach 5täg. Kochen in 20 ml Toluol mit 2 ml Cyclohexanol 1,2 g 1 i, Plättchen aus Toluol, Schmp. 169°.

$C_{18}H_{18}N_2S$. Ber. C 73,43, H 6,16, N 9,55, S 10,90.
Gef. C 73,03, H 6,13, N 9,13, S 10,80.

d) 1 g 1 i wird mit 0,15 g Schwefel in 25 ml Xylol 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Beim Erkalten kristallisiert 4 c aus. Gelbe Nadeln aus Äthanol, Ausb. 0,6 g, Schmp. 200°.

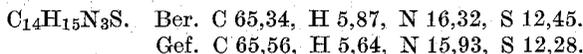
$C_{18}H_{16}N_2S$. Ber. C 73,93, H 5,51. Gef. C 73,95, H 5,47.

12. 5-(2'-Cyanäthyl)-3,4-dihydro-6-methyl-4-phenyl-2(1H)-pyrimidinthion (5 a)

a) Zur Lösung von 4 g Na in 300 ml absol. Äthanol werden 20 g 1 c gegeben, innerhalb 30 Min. 20 ml Acrylnitril zutropft, 4 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt, im Vak. zur Hälfte eingedampft und das Zwischenprodukt (s. S. 1770) aus Äthanol umkristallisiert. Plättchen, Schmp. 180°, Ausb. 12 g.

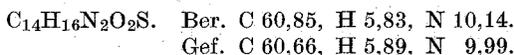
$C_{17}H_{18}N_4S$. Ber. C 65,77, H 5,84, N 17,96, S 10,33.
Gef. C 65,98, H 5,77, N 17,92, S 10,59.

b) 2 g des unter 12 a) beschriebenen Kondensates (Schmp. 180°) geben nach 5stdg. Sieden mit 0,5 g Na in 50 ml absol. Äthanol und Umkristallisieren aus Äthanol 1 g **5 a**, Nadeln, Schmp. 253°.

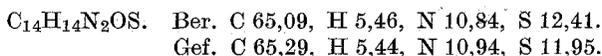


c) Man erhitzt 2 g Kondensat (Schmp. 180°) in 50 ml Äthanol mit 20 ml wäbr. 2*n*-HCl 3 Stdn. unter Rühren auf 60° und läßt erkalten, wobei **5 a** auskristallisiert. Nadeln aus Äthanol, Schmp. 253°.

d) 5-(2'-Carboxyethyl)-3,4-dihydro-6-methyl-4-phenyl-2(1*H*)-pyrimidin-*thion* (**5 b**). Man erhitzt 2 g des Kondensates C₁₇H₁₈N₄S mit 0,8 g NaOH 15 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden, säuert mit verd. HCl an und kristallisiert **5 b** aus Äthanol um. Stäbchen, Ausb. 0,9 g, Schmp. 224°.

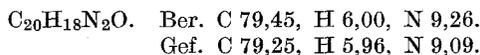


e) 1,2,3,4,4*a*,5-Hexahydro-4-phenyl-2-thiono-7(6*H*)-chinazolinon (**6**). 1 g **5 a** wird in 10 ml Äthanol und 2 ml konz. HCl unter Durchleiten von HCl 8 Stdn. zum Sieden erhitzt und nach dem Abkühlen **6** durch Zugabe von Wasser gefällt. Stäbchen aus Äthanol, Ausb. 0,2 g, Schmp. 275°.



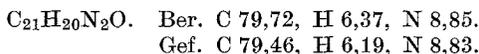
13. 3,4,5,6-Tetrahydro-4,7-diphenyl-2(1*H*)-chinazolinon (**7 a**)

Man läßt 3,8 g **1 a**, 4,2 g 1-Dimethylamino-3-phenyl-3-propanon-HCl und 1 g K-tert. Butylat in 50 ml Isopropylalkohol 8 Stdn. unter Rückfluß sieden, nutsch den nach dem Abkühlen entstehenden amorphen Niederschlag ab und kristallisiert aus Äthanol um. Nadeln, Schmp. 236°, Ausb. 2 g.



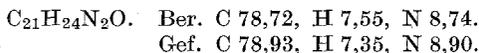
14. 3,4,5,6-Tetrahydro-3-methyl-4,7-diphenyl-2(1*H*)-chinazolinon (**7 b**)

Zur Lösung von 0,9 g 1-Dimethylamino-3-phenyl-3-propanon-HCl in 20 ml absol. Äthanol mit 0,2 g Na trägt man unter Eiskühlung und Schütteln 1 g **1 b** ein, erhitzt 8 Stdn. unter Rückfluß auf dem Wasserbad und läßt einige Stdn. zur Absecheidung von **7 b** stehen. Nadeln aus Isopropylalkohol, Ausb. 0,9 g, Schmp. 243°.



15. Octahydro-3-methyl-4,7-diphenyl-2(1*H*)-chinazolinon (**8**)

1 g **7 b** wird in 50 ml *n*-Butanol mit 1 g Pd/CaCO₃ bei 3 at hydriert. Stäbchen aus *n*-Butanol, Ausb. 0,5 g, Schmp. 251°.



16. 3,4,5,6-Tetrahydro-3,5-dimethyl-4,7-diphenyl-2(1H)-chinazolinon (7 c)

15stdg. Stehen von 1 g **1 b** und 1 g 1-Phenyl-2-buten-1-on in 5 ml Äthanol mit 0,5 ml gesätt. alkohol. HCl gibt nach Eindampfen zur Trockene, Durchreiben mit Wasser und Äthanol und Umkristallisieren aus Isopropylalkohol 0,5 g **7 c**, Prismen, Schmp. 270°.

$C_{22}H_{22}N_2O$. Ber. C 79,97, H 6,71, N 8,48.

Gef. C 80,27, H 6,79, N 8,55.

17. 4,10-Diphenyl-1,3,7,9-tetraazaspiro[5,5]undecan-2,8-dion (9 a)

a) 5 g 1,5-Diphenyl-1,4-pentadien-3-on, 4 g Harnstoff, 5 ml Alkohol und 0,5 ml konz. HCl werden 48 Stdn. bei 50° erwärmt, wobei **9 a** kristallin anfällt. Man nutsch **9 a** in der Siedehitze ab und kristallisiert aus Dimethylformamid um. Platten; Schmp. 285°, Ausb. 4,7 g.

$C_{19}H_{20}N_4O_2$. Ber. C 67,84, H 5,99, N 16,66.

Gef. C 67,96, H 6,02, N 16,54.

b) 0,6 g **1 d**, 0,4 g Harnstoff, 3 ml Äthanol und 0,05 ml konz. HCl wie sub 17 a). Ausb. 0,3 g **9 a**, Schmp. 285°.

c) *Diacetat*. Platten aus Toluol, Schmp. 220°.

$C_{25}H_{24}N_4O_4$. Ber. N 13,33. Gef. N 13,34.

18. 1,7-Dimethyl-4,10-diphenyl-1,3,7,9-tetraazaspiro[5,5]undecan-2,8-dion (9 b)

Man läßt 20 g 1,5-Diphenyl-1,4-pentadien-3-on, 20 g Methylharnstoff, 20 ml Äthanol und 2 ml konz. HCl 48 Stdn. bei 50° stehen, neutralisiert mit $NaHCO_3$, verdünnt mit Alkohol, gießt in 1000 ml Wasser und läßt 12 Stdn. stehen. Umkristallisation aus Äthanol gibt 3 g **9 b** Schmp. 265°.

$C_{21}H_{24}N_4O_2$. Ber. C 69,22, H 6,63, N 15,83.

Gef. C 68,93, H 6,60, N 15,09.

Diacetat: Prismen aus Essigester, Schmp. 225°.

$C_{25}H_{28}N_4O_4$. Ber. N 12,01. Gef. N 12,14.

19. 6-Benzoyl-3,4,5,6,7,8-hexahydro-3-R-4,7-diphenyl-2(1H)-chinazolinone **10 a, b** bzw. -thion **10 c**

a) **10 a**: (R = H); 2,8 g **1 d** und 2,1 g 1-Dimethylamino-3-phenyl-3-propanon (A) werden 5 Stdn. auf 180° erhitzt. Nadeln aus Äthanol, Ausb. 1 g, Schmp. 244°.

$C_{27}H_{24}N_2O_2$. Ber. C 79,39, H 5,92, N 6,86.

Gef. C 79,19, H 5,77, N 6,85.

b) **10 b**: (R = CH_3); 2,2 g **1 e** und 1,7 g A wie 19 a). Nadeln aus Isopropylalkohol, Ausb. 1 g, Schmp. 234°.

$C_{28}H_{26}N_2O_2$. Ber. C 79,60, H 6,20, N 6,63.

Gef. C 79,45, H 6,43, N 6,65.

c) **10 c**: (R = H); Zu 0,3 g Na in 40 ml absol. Methanol trägt man 1,2 g A und anschließend 2 g **1 g** ein und erhitzt 6 Stdn. auf dem Wasserbad. Nach dem Erkalten scheidet sich **10 c** aus, wird mit Methanol und H_2O gewaschen,

mit Benzol angerieben und aus Alkohol/Benzol 1 : 1 umkristallisiert. Stäbchen, Ausb. 1,4 g, Schmp. 246°.

$C_{27}H_{24}N_2OS$. Ber. N 6,59, S 7,55. Gef. N 6,52, S 7,45.

20. 6-Benzoyl-3,4,5,6,7,8-hexahydro-4,5,7-triphenyl-2(1H)-chinazolinon (10 d) bzw. -thion (10 e)

a) **10 d**: 5stdg. Erhitzen von 2,7 g **1 d** und 2 g 1,3-Diphenyl-1-propen-3-on auf 180° gibt 2,4 g **10 d**, Stäbchen aus Isopropylalkohol, Schmp. 272°. **10 d** hält hartnäckig Wasser fest.

$C_{33}H_{28}N_2O_2 + \frac{1}{2} H_2O$. Ber. C 80,30, H 5,92, N 5,67.
Gef. C 80,83, H 5,84, N 5,77.

b) **10 e**: 2,9 g **1 g** und 2,1 g 1,3-Diphenyl-1-propen-3-on wie 20 a). Nadeln aus Äthanol, Ausb. 2 g, Schmp. 255°.

$C_{33}H_{28}N_2OS$. Ber. N 5,59, S 6,40. Gef. N 5,55, S 6,52.

21. 6-Cinnamoyl-3,4,5,6,7,8-hexahydro-4,5,7-triphenyl-1-R-3-R₁-2(1H)-chinazolinone **10 f—h** bzw. -thione **10 i, j**

a) **10 f**: R = R₁ = H. 5 g **1 d** und 5 g 1,5-Diphenyl-1,4-pentadien-3-on (**B**) wie sub 19 a). Anreiben und Umkristallisieren mit Benzol. Nadeln, Ausb. 3 g, Schmp. 284°.

$C_{35}H_{30}N_2O_2$. Ber. C 88,32, H 5,92, N 5,49.
Gef. C 88,33, H 5,71, N 5,26.

b) **10 g**: R = H, R₁ = CH₃. 1 g **1 e** und 1 g **B** wie sub 19 a). Anreiben mit Benzol. Nadeln aus n-Butanol, Ausb. 1,5 g, Schmp. 285°.

$C_{36}H_{32}N_2O_2$. Ber. C 82,41, H 6,15, N 5,34.
Gef. C 82,15, H 6,40, N 5,28.

1 g **1 e**, 1 g **B** und 0,5 ml gesätt. alkohol. HCl werden in 10 ml absol. Äthanol 24 Stdn. bei 50° stehengelassen, wobei **10 g** ausfällt, Ausb. 1,35 g, Schmp. 285°.

c) **10 h**: R = CH₃, R₁ = H. 1 g **9 b** wird in 10 ml gesätt. alkohol. HCl 4 Stdn. auf 100° erhitzt, der Alkohol durch Wasserdampfdestillation vertrieben, der Niederschlag mit Alkohol angerieben und umkristallisiert; Nadeln, Ausb. 0,25 g, Schmp. 274°.

$C_{36}H_{32}N_2O_2$. Ber. C 82,41, H 6,15, N 5,34.
Gef. C 82,27, H 6,31, N 5,40.

d) **10 i**: R = R₁ = H. 8 g **B** 2,6 g NH₄CNS, 40 ml Toluol und 4 ml Cyclohexanol geben nach 20stdg. Erhitzen (Wasserabscheider!), 48stdg. Stehen bei 0° und Umkristallisieren aus n-Butanol 1,9 g **10 i**. Stäbchen, Schmp. 274°.

$C_{35}H_{30}N_2OS$. Ber. C 79,82, H 5,74, N 5,32, S 6,08.
Gef. C 79,55, H 5,66, N 5,23, S 5,89.

4 g **1 g** und 3,6 g **B** wie sub 19 a) (170°). Man löst in wenig kaltem Benzol und läßt 48 Stdn. zur Kristallisation stehen. Ausb. 1,9 g, Schmp. 274°.

$C_{35}H_{30}N_2OS$. Gef. C 79,56, H 5,66.

e) **10 j**: R = CH₃, R₁ = H. 2 g **B**, 2,4 g N-Methylthioharnstoff, 3 ml Äthanol und 0,2 ml konz. HCl werden 48 Stdn. bei 50° stehengelassen, mit NaHCO₃ neutralisiert, unter Rühren in 200 ml Wasser gegossen und der Niederschlag nach 6 Stdn. abgenutscht. Anreiben und Umkristallisieren mit n-Butanol, Nadeln, Ausb. 0,4 g, Schmp. 234°.

C₃₆H₃₂N₂OS. Ber. C 79,97, H 5,96, N 5,81.
Gef. C 80,25, H 6,06, N 5,67.

22. *3,4,5,6,7,8-Tetrahydro-4,5,7-triphenyl-6-R-2(1H)-chinazolinone 12 a, g bzw. -thione 12 b-f*

12 a: R = *2,3-epoxy-1-oxo-3-phenylpropyl*. Zu 3 g KOH in 10 ml Methanol und 10 ml CHCl₃ gibt man 1 g **10 i**, tropft unter Rühren 5 ml 30proz. H₂O₂ so langsam zu, daß die Temp. 40° nicht übersteigt, und läßt nach Zugabe von 30 ml CHCl₃ noch 3 Stdn. Rühren. Der nach Einengen erhaltene Kristallbrei wird abgenutscht und mit H₂O gewaschen. Stäbchen aus n-Butanol, Ausb. 0,25 g, Schmp. 231°.

C₃₅H₃₀N₂O₃. Ber. C 79,82, H 5,74, N 5,31.
Gef. C 79,85, H 5,73, N 5,34.

Man gibt zu 3 g KOH in 50 ml Methanol 2 g **10 f** und behandelt mit 5 ml 30proz. H₂O₂ wie oben. Nach Zugabe von 100 ml CHCl₃, Aufarbeitung wie oben, Schmp. 231°.

C₃₅H₃₀N₂O₃. Gef. C 79,93, H 5,68.

12 b: R = *1,5-Diphenyl-2-pyrazolin-3-yl*. 2 g **10 i** und 2 g Phenylhydrazin werden in 30 ml absol. Äthanol 30 Stdn. zum Sieden erhitzt, wobei **12 b** auskristallisiert. Nadeln aus n-Butanol oder Chlorbenzol, Ausb. 1,3 g, Schmp. 243°.

C₄₁H₃₆N₄S. Ber. C 79,84, H 5,88, N 9,08.
Gef. C 79,88, H 6,21, N 8,70.

12 c: R = *3-Hydroxylamino-1-hydroximino-3-phenylpropyl*. 1 g **10 i**, 2 g NH₂OH-HCl, 5 g KOH und 25 ml absol. Äthanol geben nach 24stdg. Sieden, Eingießen in Wasser, Anreiben mit Essigester und Umkristallisieren aus n-Butanol, 0,4 g Nadeln, Schmp. 228°.

C₃₅H₃₄N₄O₂S. Ber. C 73,14, H 5,96, N 9,75.
Gef. C 72,94, H 6,08, N 9,53.

12 d: R = *5-Phenyl-2-isoxazolin-3-yl*. 1 g **12 c**, 5 g 2,4- bzw. 2,6-Xylenol oder p-Kresol und 6 ml gesätt. alkohol. HCl wie sub 7. Platten aus n-Butanol, Ausb. 0,8 g, Schmp. 283°.

C₃₅H₃₁N₃OS. Ber. C 77,60, H 5,77. Gef. C 77,84, H 5,80.

Zur gleichen Verbindung führt 4stdg. Sieden von 1 g **12 c** in 12 ml gesätt. alkohol. HCl.

12 e: R = *1,2,3,4-Tetrahydro-4-phenyl-2-thiono-6-pyrimidyl*. 1 g **10 i** und 0,15 g Thioharnstoff werden in 10 ml absol. n-Butanol mit 0,05 g Na 8 Stdn. auf 130—140° erhitzt, 12 Stdn. stehengelassen, filtriert, mit alkohol. HCl

neutralisiert und nach Anreiben mit Aceton aus Aceton oder n-Butanol umkristallisiert. Nadeln, Ausb. 0,5 g, Schmp. 224°.

$C_{36}H_{32}N_4S_2$. Ber. C 79,94, H 5,52, N 9,58, S 10,96.

Gef. C 79,93, H 5,41, N 9,45, S 11,00.

12 f: R = *1-Oxo-3-phenyl-3-(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)-propyl*. 1 g **10 i**, 5 g 2,6-Dimethylphenol und 6 ml gesätt. alkohol. HCl wie sub 7. Nadeln aus n-Butanol, Ausb. 0,5 g, Schmp. 258°.

$C_{43}H_{40}N_2O_2S$. Ber. C 79,60, H 6,21, N 4,32, S 4,94.

Gef. C 79,81, H 6,39, N 4,56, S 5,02.

12 g: R = *1,2,3,4-Tetrahydro-2-oxo-4-phenyl-6-pyrimidyl*. 0,6 g **9 a** und 8 ml alkohol. HCl werden 4 Stdn. zum Sieden erhitzt, der Alkohol durch Wasserdampfdestillation entfernt und der Niederschlag mit Alkohol angerieben. Nadeln aus Formamid oder Nitrobenzol, Ausb. 0,3 g, Schmp. 292 bis 296°.

$C_{36}H_{32}N_4O_2$. Ber. C 78,24, H 5,83, N 10,14.

Gef. C 77,88, H 5,58, N 10,20.

12 g wird auch bei Einwirkung von alkohol. HCl sowie 2,4- bzw. 2,6-Xylenol und alkohol. HCl auf **1 d** in der Hitze erhalten.

NMR-Spektren

1a: NH/1 1,8^b ppm; NH/3 3,3^b ppm; arom. H 2,6—2,9^m ppm; H/4 5,08^m ppm; H/5 5,60^m ppm; CH₃ 8,32^t ppm.

1b: NH 2,40^b ppm; arom. H 2,78^s ppm; H/4 5,20^m ppm; H/5 5,56^m ppm; N—CH₃ 7,27^s ppm; CH₃ 8,24^t ppm.

1c: NH/1 0,52^b ppm; NH/3 1,30^b ppm; arom. H 2,8^m ppm; H/4 5,15^m ppm; H/5 5,36^m ppm; CH₃ 8,30^t ppm.

1d: NH 1,12^b ppm; NH + arom. H 2,66^b ppm; $\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagup \\ \text{H} \end{array}$ 2,80^d 3,36^d ppm; H/4, H/5 4,86^{s,b} ppm.

1e: NH/1,33^b ppm; arom. H + $\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagup \\ \text{H} \end{array}$ 2,4—2,8^m ppm, 3,36^d ppm; H/4, H/5 4,85^s ppm; N—CH₃ 7,22^s ppm.

1g: NH/1 2,12^b ppm; NH/3 + arom. H 2,5—2,9^m ppm $\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagup \\ \text{H} \end{array}$ 3,36^d, 3,63^d ppm; H/4 4,84^m ppm; H/5 4,94^m ppm.

2b: 2 NH 1,10, 1,70 ppm; arom. H 2,65^s ppm; H/4 5,40^a ppm; OCH₃ 6,75^s ppm; CH₂/5 8,0—8,2^m ppm; CH₃ 8,62^s ppm.

2d: OOH —1,30^s ppm; NH, arom. H 3,08^b ppm; H/5 5,38^a ppm; CH₃ 8,60^s ppm.

3b: NH 0,5^b, 1,1^b, 1,9^b ppm; arom. H 2,7^{ss} ppm; H/5' 4,9^m ppm; H/4' 5,2^m ppm; H/4 5,4^m ppm; CH₂ 7,4^b ppm; CH₃/4 8,85^s ppm.

4c: arom. H 2,1, 2,9^m ppm; H/5 3,02 ppm; CH₂—CH₂—Ar 6,74^m ppm.

- 5a:** 2 NH 1,40^b, 2,12^b ppm; H/4 5,23^{s,b} ppm; CH₂—CH₂ 7,70—8,00^m ppm; CH₃ 8,16^s ppm.
- 6:** 2 NH 0,5^b, 1,3^b ppm; arom. H 2,5^s ppm; CH/8 4,4^d ppm; H/4 5,7^d ppm; H/4a 7,5^m ppm; CH₂/6 7,9^m ppm; CH₂/5 8,5^m ppm.
- 7a:** 2 NH 1,92^b, 3,02^b ppm; arom. H 2,73^m ppm; H/8 4,90^s ppm; H/4 5,30^{s,b} ppm.
- 8:** arom. H 2,7^{s,s} ppm; H/4 5,45^{s,b} ppm; N—CH₃ 7,3^s ppm.
- 10b:** NH 1,40^b ppm; arom. H 2,20—3,60 ppm; H/4 5,40^s ppm; H/6 6,00^m ppm; H/7 6,70^m ppm; N—CH₃ 7,20^s ppm; CH₂/5,8 7,60 bis 7,90^m ppm.
- 10c:** 2 NH 0,45^b, 2,10^b ppm; arom. H 2,25—3,00^m ppm; H/4 5,22^b ppm; H/6, H/7 6,00, 6,75^m ppm; CH₂/5, CH₂/8 7,5^m, 7,9^m ppm.
- 10d:** NH 1,53^b ppm; arom. H 2,85 ppm; H/4, H/5 5,50^{m,b}, 5,70^{m,b} ppm; H/7 6,35^m ppm.
- 10h:** arom. H + $\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagup \\ \text{H} \end{array}$ 2,7—3,1^m, 4,15^d ppm; NH/3 4,90^b ppm; H/4 5,50^b ppm; N—CH₃ 6,78^s ppm.
- 10i:** 2 NH 0,22^b, 1,32^b ppm; arom. H + $\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagup \\ \text{H} \end{array}$ 2,50, 2,75, 2,95^d, 3,00 ppm; H/4 5,20 ppm.
- 10j:** NH/3 1,7^b ppm; arom. H + $\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagup \\ \text{H} \end{array}$ 2,2—3,5^m, 3,8^d ppm; H/4 5,0^b ppm; N—CH₃ 6,37 ppm.
- 12a:** 2 NH 1,55, 1,68 ppm; arom. H 2,65, 3,00 ppm; H/4,5 5,25 ppm; 2 H des Äthylenoxidringes 5,95, 6,15 ppm.
- 12e:** 4 NH 0,05^b, 0,60^b, 1,10^b ppm; arom. H 2,55—3,10^m ppm; H/4, 5,5' 5,02^{s,b}, 5,25^{s,b}, 5,50^{s,b} ppm.

IR-Spektren

- 10i:** NH 3350—3200 k, O=C—C=C— 1665 k, 1598 k, C=C (Ring) 1687 k, trans. H an C=C 980 k.
- 12b:** NH 3380—3200 k, C=C (Ring) 1690 k, C=N 1705 k.
- 12d:** C=C (Ring) 1688 k, C=N 1695 k.
- 12e:** breite Bande bei 1670—1690 k läßt auf 2 Ring C=C schließen.
- 12f:** NH 3350—3280 k, C=C (Ring) 1685 k, C=O 1703 k. Erhöhung der C=O-Frequenz im Vergleich zu **10 i** spricht für Aufhebung der Konjugation.
- 12g:** C=C, C=O, 1680—1660 k.

In den Spektren von **12 b, d-f** fehlen die charakteristischen Banden der O=C—C=C-Gruppe.