

Über das 7-Methyl-4,5-diphenyl-4,4a,5,6,7,8,10,10a-octahydro-
7,10a-methano-pyrimido[4,5-*d*][1,3]-diazocin-
2,9(1*H*,3*H*)-dion

(Über Heterocyclen, 37. Mitt.*)

Von

W. Wendelin und A. Fuchsgruber

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Graz,
Österreich

Mit 1 Abbildung

(Eingegangen am 29. März 1974)

7-Methyl-4,5-diphenyl-4,4a,5,6,7,8,10,10a-octahydro-7,10a-
methano-pyrimido[4,5-*d*][1,3]-diazocin-2,9(1*H*,3*H*)-dione

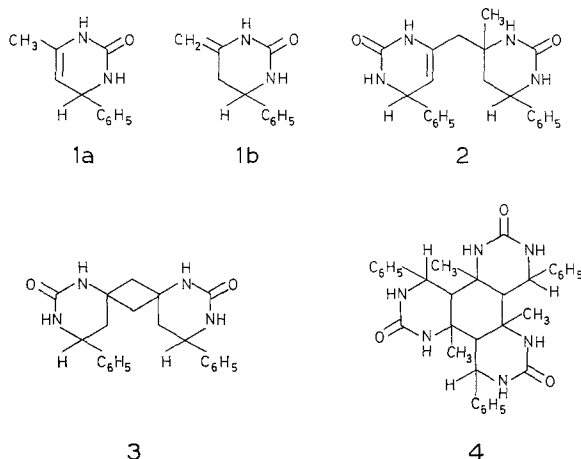
The condensation product $(C_{11}H_{12}N_2O)_x$ synthesized by Zigeuner and Brunetti³ from urea and 4-phenyl-3-buten-2-one is a methanopyrimidodiazocinedione (**7**, title compound), which has the conformation formula **7 K**. The formulae **7** and **7 K** are constituted taking as a basis the 100 MHz-NMR-spectrum (with double resonance experiments) and the mass spectrum of **7**; two possible ways for the formation of **7**—genetic an ureylen-chinazolinone—from urea and 4-phenyl-3-buten-2-one are suggested.

Im Rahmen von Arbeiten über die cyclischen Kondensationsprodukte von Carbamiden mit α,β -ungesättigten Ketonen¹⁻⁴ untersuchten Zigeuner und Brunetti³ auch die Einwirkung von Harnstoff auf 4-Phenyl-3-buten-2-on im sauren Medium; sie erhielten dabei wider Erwarten weder das 6-Methyl-4-phenyl-3,4-dihydro-2(1*H*)-pyrimidinon (**1 a**)** noch sein Dimerisierungsprodukt, das Methylendi-pyrimidinon **2****, sondern ein Produkt $(C_{11}H_{12}N_2O)_x$, Schmp. 342°,

* Herrn Doz. Dr. H. Sterk vom Institut für Organische Chemie der Universität Graz danken wir für die Aufnahme des 100 MHz-NMR-Spektrums, die Entkopplungsversuche und wertvolle Hinweise bezüglich der Auswertung.

** **1 a** wurde noch von Brunetti³ durch Entschwefelung des 6-Methyl-4-phenyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-thions dargestellt, das Dimere **2** erhielten später Zigeuner und Ziegler² durch Behandlung von **1 a** mit wäsr. 60proz. H₂SO₄.

welches sich gegenüber sodaalkal. wäßr. KMnO_4 -Lösung als beständig erwies; die Struktur dieser Substanz konnte zunächst nicht ermittelt werden. Auf Grund des überaus hohen Schmelzpunktes (Schmp. von **1 a**^{2, 3} bzw. **2**³: 160° bzw. 176°) sowie des gesättigten Charakters war für die Verbindung ein höherer Kondensationsgrad als für das Methylen-dipyrimidinon **2** zu erwarten: Für das unbekannte Produkt wurden daher zunächst Di- bzw. Trimerenstrukturen, wie z. B. **3** bzw. **4**, diskutiert, die durch eine — der Aldolreaktion ähnliche — Di- bzw. Trimerisierung des Enamins **1 a** bzw. des tautomeren **1 b** entstehen könnten. *Zigener* und *Ziegler*⁴ bestimmten auf Grund eines Massenspektrums die Summenformel der Substanz mit $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$; die Aufklärung der Struktur auf der Basis von Dimerenformeln, wie z. B. **3**, gelang jedoch auch nach Aufnahme eines 60 MHz-NMR-Spektrums nicht⁴.



Wir haben uns nun an Hand eines 100 MHz-NMR-Spektrums* (vgl. Abb.) und des Massenspektrums (vgl. Tab.) neuerlich mit der Struktur der Verbindung $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$ befaßt und sie aufklären können:

Im NMR-Spektrum, das in CF_3COOD aufgenommen wurde (vgl. Abb., Kurve 1), findet man bei $\tau = 8,44$ ppm ein Singulett für drei Methylprotonen; ein relativ kompliziertes Multiplett (Intensität 2) bei $\tau = 7,70$ — $8,30$ ppm und ein System von 4 Linien ($\tau = 7,74$; $7,62$; $7,56$ und $7,44$ ppm, Intensitätsverhältnis $\approx 1:5:5:1$), das einem AB-System mit $J = 12$ Hz entspricht, können den Protonen zweier Methylengruppen zugeordnet werden. Bei $\tau = 6,7$ — $7,3$ ppm liegt ein Multiplett für zwei weitere Protonen, bei $\tau = 5,4$ ppm ein Dublett

* Vgl. die Fußnote auf S. 755.

($J = 10$ Hz) der Intensität 1 für ein weiteres H-Atom. Das Signal für die 10 aromatischen Protonen erscheint bei $\tau = 2,8\text{--}3,2$ ppm.

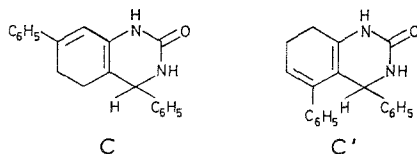
Die Verbindung enthält also nur *ein* Proton, welches die für $Ph\text{--}CH\text{--}NH\text{--}CO$ charakteristische chemische Verschiebung aufweist*. Daher können für die in Frage stehende Substanz Dimerenformeln, wie **3** u. a., die je zwei derartige Benzylprotonen pro $C_{22}H_{24}N_4O_2$ besitzen, nicht zutreffen (außerdem stimmt in **3** das Verhältnis der Intensitäten für die Methyl-, Methylen- und Methinprotonen nicht; dasselbe gilt für **4**). Das (2 + 2)-Kondensationsprodukt entsteht demnach nicht durch Di-(bzw. Tri-)merisierung des Methylphenylpyrimidinons **1 a**, sondern, wie sich zeigte, über das 7-Methyl-4,5-diphenyl-3,4,5,6-tetrahydro-chinazolin-2(1*H*)-on (**5**)**, dessen Bildung verschieden erklärt werden kann, s. unten; **5** addiert Harnstoff an die C-Atome 7 und 8a, wobei ein 7-Methyl-4,5-diphenyl-4,4a,5,6,7,8,10,10a-octahydro-7,10a-methano-pyrimido[4,5-*d*][1,3]-diazocin-2,9(1*H*, 3*H*)-dion (**7**) — genetisch ein 7,8a-Ureylenchinazolinon — entsteht.

Die Bildung eines 4-Methyl-5,10-diphenyl-4,4a,5,6,8,8a-hexahydro-4,8a-propano-pyrimido[4,5-*d*]pyrimidin-2,7(1*H*, 3*H*)-dions (**8**), die — analog der Bildung von **7** aus **5** — über das Chinazolinon **6** erfolgen müßte, konnte nicht beobachtet werden, siehe unten.

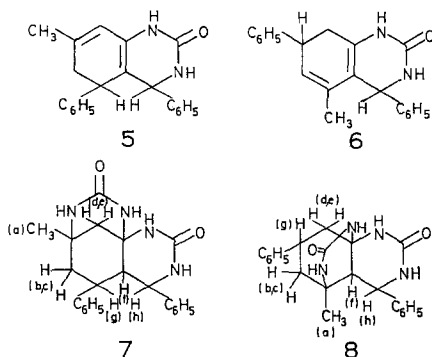
Formel **7** stimmt mit dem oben genannten NMR-Spektrum (vgl. Abb.) überein; insbesondere lassen sich in **7** die Signale für die Protonen b und c dem Multiplett bei höherem Feld ($\tau = 7,70\text{--}8,30$ ppm) zuordnen (*AB*-System und Kopplung mit H_g), während das *AB*-System mit Resonanzen bei $\tau \approx 7,66$ bzw. $7,52$ ppm (siehe oben) durch die Protonen d und e der isolierten Methylengruppe gebildet wird. Gerade

* In **1 a** liegt das entsprechende Signal für H-4 bei $\tau = 5,66$ ppm, im entsprechenden 4-Phenylpyrimidinthion bei $\tau = 5,15$ ppm⁴.

** Analoge Ringschlüsse zu Chinazolinonen führten *Zigemoner*, *Brunetti*, *Ziegler* und *Bayer*² durch: Aus **1 a** und 3-Dimethylamino-1-phenyl-1-propanon (\rightarrow 1-Phenyl-2-propen-1-on) z. B. wurde das Chinazolinon **C** erhalten; die genannten Autoren nehmen an, daß zuerst Michaeladdition der Kernstelle 5 von **1 a** an das Phenylpropenon und dann Aldolreaktion eintritt. Allerdings konnte **C** vom Isomeren **C'**, welches analog durch Addition der Methylengruppe von **1 b** an das Phenylpropenon und Ringschluß entstehen könnte, nicht unterschieden werden. Unsere Ergebnisse, s. u., sprechen für die Ansicht der genannten Autoren², daß bevorzugt **C** gebildet wird.



das Vorliegen eines isolierten AB -Systems im NMR-Spektrum von **7** spricht aber gegen Formel **8**, in der die Protonen der beiden Methylengruppen jeweils dem H_g benachbart sind und deren Signale daher höhere Aufspaltung aufweisen sollten. Eine Bestätigung dieser Interpretation ergibt sich aus den Doppelresonanzversuchen: Einstrahlen einer Zusatzfrequenz (473 Hz) auf Proton h führt zunächst zu einer charakteristischen Veränderung des Multipletts bei $\tau = 6,7\text{--}7,3$ ppm für die Protonen f und g ; das zunächst aus 3 Linien ($\tau = 7,26; 7,16$



und 7,06 ppm*) bestehende Signal für Proton f geht in ein Dublett mit Linien bei $\tau = 7,21$ und $7,11$ ppm über, deren Intensitätsverhältnis etwa 3 : 1 beträgt und für die Kopplung mit Proton g spricht, vgl. Abb., Kurve 1 und 3. Umgekehrt bewirkt Einstrahlung auf Proton f , daß das Dublett für H_h annähernd in ein Singulett übergeht. Strahlt man eine Zusatzfrequenz (203 Hz) etwa in das Zentrum der Signalgruppe für H_b und H_c ein, so tritt eine Vereinfachung des Aufspaltungsmusters von Proton g — wahrscheinlich zu einem Dublett [$\tau = 7,00$ und (?) 6,90 ppm] — ein; die Signale für H_f dagegen bleiben unbeeinflusst, vgl. Abb., Kurve 2. Dies zeigt, daß H_f nicht in Nachbarschaft der Methylengruppe mit den Protonen b und c liegt. Aus den beschriebenen Doppelresonanzversuchen geht hervor, daß einerseits die Protonen h und f ein AX -System, andererseits H_g und H_f ein AB -System mit Kopplungskonstanten von je 10 Hz bilden.

Darauf basierend lassen sich hinsichtlich des räumlichen Baues von **7** folgende Überlegungen anstellen: Als feststehendes, nur wenig bewegliches Skelett kommen für **7** entweder das praktisch spannungs-

* Das Intensitätsverhältnis der Signalgruppe bei $\tau = 7,26; 7,16$ und 7,06 ppm sollte — zufolge des nach der Entkopplung beobachteten und berechneten Intensitätsverhältnisses von $\approx 1 : 3$ für das Dublett — etwa 1 : 4 : 3 betragen. Die Linie bei $\tau = 7,06$ ppm zeigt allerdings wegen Überlappung mit den Signalen für H_g eine größere Intensität, vgl. Abb., Kurve 1.

freie Methanodiazocinon **9** — mit Ring *B* in der Sesselform — oder das energiereichere Isomere **10** — mit Ring *B* in der Wannenförmigkeit — in Frage. An Ring *B* von **9** läßt sich Ring *A* *cis*- oder *trans*ständig zu

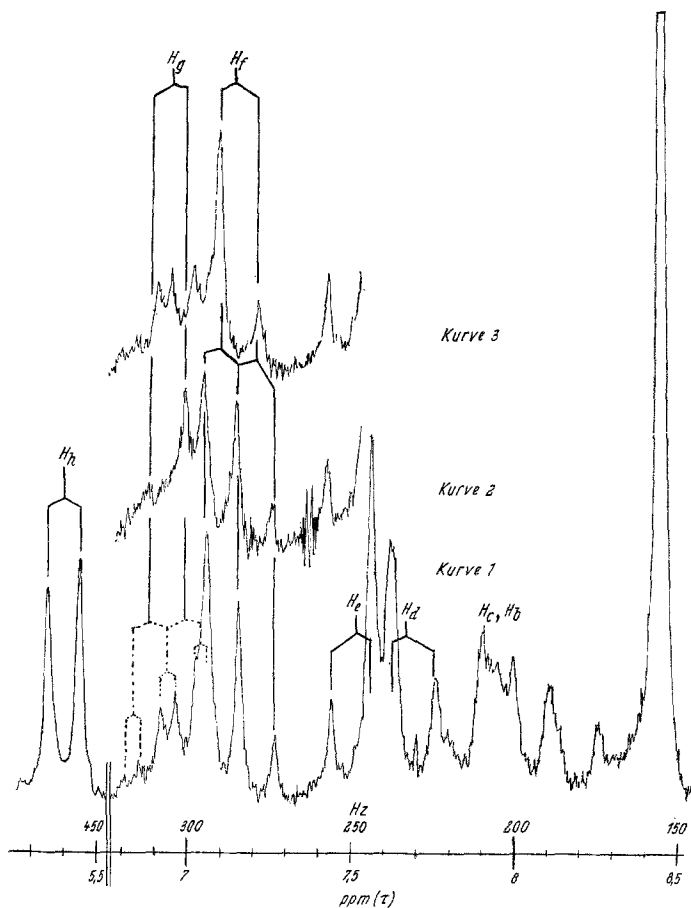
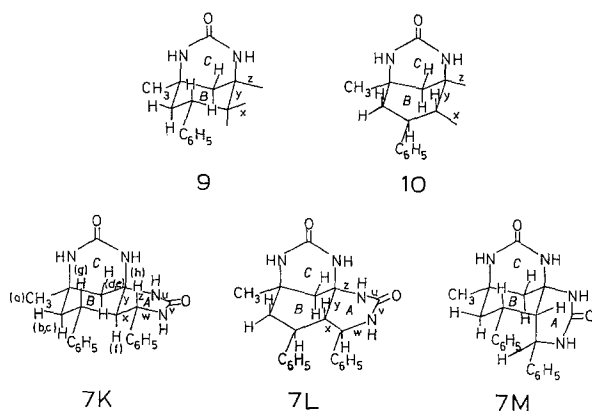


Abb. 1. Kurve 1: Ausschnitte aus dem 100 MHz-NMR-Spektrum von **7** in CF_3COOD . Kurve 2: Signale für H_f und H_g nach Einstrahlen von 203 Hz. Kurve 3: Signale für H_f und H_g nach Einstrahlen von 473 Hz

7 M bzw. **7 K** anfügen, während aus **10** nur die Konformationsformel **7 L** ableitbar ist. Zur Bestimmung der tatsächlich zutreffenden Konformation kann herangezogen werden, daß die Protonen f und g bzw. f und h — entsprechend den oben ermittelten Kopplungskonstanten $J_{fg} = J_{fh} = 10$ Hz — sich zueinander in *Trans*-(*Anti*-)lage befinden müssen: Diese Bedingung wird nur von **7 K** und **7 L** erfüllt. In **7 M**

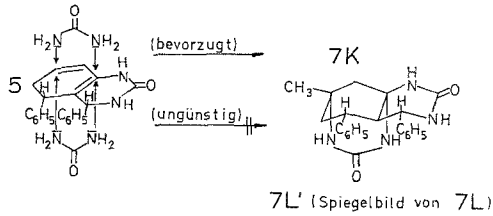
und in allen Konformationsformeln, bei denen die Phenylreste in Pos. 4 und 5 nicht äquatorial, sondern axial liegen, sollte entweder J_{fg} (oder J_{fn} oder beide Konstanten) nur 2—5 Hz betragen, da in diesen Molekülen stets Diederwinkel um 60° zwischen f und g bzw. f und h auftreten. Die nun noch verbleibenden Konformationsformeln **7 K** und **7 L** unterscheiden sich insbesondere durch die auftretenden Spannungen in den Ringen *A* und *B*: In Ring *A* von **7 K** liegen alle Bindungen des Harnstoffs (u, v, w, z) nahezu in einer Ebene, ausgewinkelt ist lediglich das C-Atom in Position 4a; zugleich befindet sich Ring *B* in der energiearmen Sesselform.



In **7 L** dagegen sind — wegen der Wannenförmigkeit von Ring *B* — die Bindungen x, y und z des Ringes *A* annähernd in einer Ebene; da sicherlich nicht alle Ringglieder des Ringes *A* in einer Ebene liegen, muß mindestens eine der Bindungen am Harnstoff (z oder w) aus der Bindungsebene des Harnstoffs bzw. der Gruppierung N—C(=O)—N herausgedreht werden. Die Wannenförmigkeit von Ring *B* ruft also auch in Ring *A* Spannungen hervor. Da bei der Synthese die Entscheidung darüber, ob **7 K** oder **7 L** gebildet wird, erst beim Anfügen des Harnstoffs an das Chinazolinon **5** fällt (vgl. Formelschema), nehmen wir an, daß diese Addition von der sterisch ohnehin begünstigten, den Phenylresten abgewandten Seite des Chinazolinons **5** her zum energieärmeren **7 K** erfolgt. Die Formel **7 K** dürfte also (zusammen mit ihrem Spiegelbild) die Konformation des Methanopyrimidodiazocins **7** richtig beschreiben.

Der Verlauf der Fragmentierung von **7** im Massenspektrographen spricht ebenfalls für die angegebene Strukturformel **7**: Während Dimere vom Typ des Methylendipyrimidins **2** im *MS* leicht zur monomeren Verbindung (z. B. **1 a**) zerfallen und daher neben einem parent peak

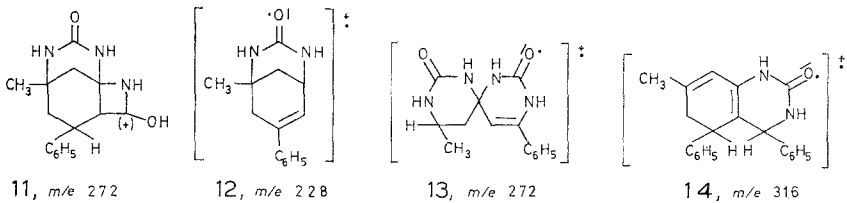
von geringer Intensität peaks für Bruchstücke erst unterhalb von $M/2$ auftreten⁵, findet man beim Methanopyrimidodiazocin **7** einen parent peak für $M^+ = 376$ mit der Rel. Intensität 25 und zahlreiche peaks mit $m/e > M/2$ ($= 188$). Die Fragmentierung von **7** könnte primär unter Abspaltung von $PhCN$ bzw. $PhCH = NH$ zur Bildung des Kations **11** (m/e 272, R. I. = 95) führen; m/e 272 zerfällt dann unter Verlust



von $OH\cdot$ zu m/e 255 (R. I. = 47) oder durch Abspaltung von Isocyan-säure ($M = 43$) und einem H-Atom zu m/e 228 (R. I. = 45, z. B. **12**). m/e 272 könnte sich aber auch durch Abspaltung von Styrol ($M = 104$) aus dem Molekülion bilden und als Spirobipyrimidinkation **13** auftreten. Zugleich findet man peaks mit hoher Intensität (vgl. Tab.) u. a. für m/e 43, m/e 104 und m/e 106, die (der Reihenfolge nach) z. B. durch $HNCO^+$, Styrolkationen und Benzylidenaminiumionen entstehen könnten. Dagegen hat die Fragmentierung von **7** zum Chinazolinonkation **14** (m/e 316, R. I. = 5), bei der Harnstoff aus M^+ abgespalten wird, nur geringe Bedeutung. Der base peak (m/e 91) entsteht durch Benzylkationen. m/e 91 kann ebenso wie m/e 77 sowohl aus dem Molekülion wie auch aus kleineren Fragmenten gebildet werden.

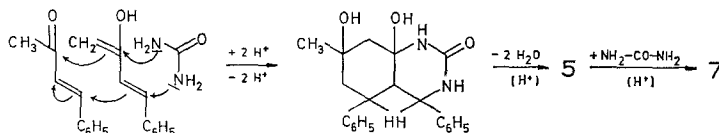
Tabelle der wichtigsten peaks aus dem Massenspektrum von **7**

m/e :	39	41	42	43	44	55	57	69	77	83	91	95	97	103	104	106	111	115
R.I.:	43	57	72	65	≈ 50	53	61	43	66	37	100	28	28	48	85	51	23	42
m/e :	117	126	130	146	186	187	213	228	255	257	272	301	316	376				
R.I.:	25	26	23	30	27	31	27	45	46	17	95	3	5	25				



Das Methyl-diphenylchinazolinon **5** — wahrscheinliches Zwischenprodukt bei der Synthese von **7** — könnte durch Einwirkung von 4-Phenyl-

3-buten-2-on auf das 6-Methyl-4-phenyl-3,4-dihydro-2(1H)-pyrimidinon (1 a) entstehen, vgl. die Fußnote auf S. 757. Da man 1 a aber nicht isolieren kann, käme für die Bildung von 5 auch eine synchrone Reaktion von zwei Molekülen Benzalacetone mit einem Molekül Harnstoff in Betracht: Dabei würde (vgl. Formelbild) ein Molekül Phenylbutenon gleichzeitig als α,β -ungesättigte Carbonylverbindung mit Harnstoff und als 1,3-dinukleophiles Reagens mit weiterem Benzalacetone reagieren.



Versuche, das Chinazolinon 5 bzw. das Methanopyrimidodiazocinon 7 schrittweise aufzubauen, sind im Gange.

Experimenteller Teil

7-Methyl-4,5-diphenyl-4,4a,5,6,7,8,10,10a-octahydro-7,10a-methanopyrimido[4,5-d][1,3]-diazocin-2,9(1H,3H)-dion (7)^{3, 4}

39,5 g 4-Phenyl-3-buten-2-on werden in 50 ml Äthanol gelöst, mit 23,8 g Harnstoff und 4 ml konz. HCl versetzt und 24 Stdn. bei 50° kondensiert. Man saugt den Niederschlag von der braunen Lösung ab und digeriert solange mit Äthanol, bis die Kristalle farblos werden. Nadeln aus Eisessig, Schmp. 342°, Ausb. 30 g.

C₂₂H₂₄N₄O₂. Ber. C 70,19, H 6,43, N 14,88.
Gef. C 70,04, H 6,38, N 14,79.

Literatur

- ¹ G. Zigeuner, M. Bayer, F. Paltauj und E. Fuchs, Mh. Chem. **98**, 22 (1967).
- ² G. Zigeuner, H. Brunetti, H. Ziegler und M. Bayer, Mh. Chem. **101**, 1767 (1970).
- ³ H. Brunetti, Dissertation, Graz 1961.
- ⁴ H. Ziegler, Dissertation, Graz 1970.
- ⁵ W. Wendelin und A. Harler, Über Heterocyklen, 36. Mitt. (Mh. Chem., in Vorbereitung).

Dr. W. Wendelin
Institut für Pharmazeutische Chemie
Universität Graz
Universitätsplatz 1
A-8010 Graz
Österreich