

Über 2,3-Dihydro-4(1H)-pyrimidinone

Über Heterocyclen, 54. Mitt.

Von

G. Gübitz, R. Wintersteiger, A. Fuchsgruber und G. Zigeuner

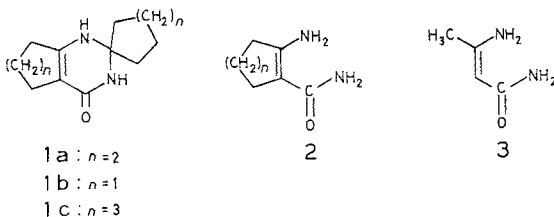
Institut für Pharmazeutische Chemie, Universität Graz, Österreich

(Eingegangen am 23. Juli 1976)

2,3-Dihydro-4(1H)-pyrimidinones

Cyclic ketones react with β -aminoerotonamide in inert solvents to 4-methyl-1,5-diazaspiroalken-2-ones (**4 a**, **4 b**, **4 c**, resp.). The structure of the compounds is confirmed by their reactivity as well as by their UV, IR, NMR and mass spectra.

Beim Erhitzen von Harnstoff mit cyclischen Ketonen, wie Cyclohexanon, Cyclopentanon, Cycloheptanon, bilden sich nach Zigeuner und Gübitz¹ in inerten Lösungsmitteln, wie z. B. Xylol, das 5',6',7',8'-Tetrahydro-spiro[cyclohexan-1,2'(1'H)-chinazolin]-4'(3'H)-on (**1 a**), das 1',5',6',7'-Tetrahydro-spiro[cyclopentan-1,2'(1'H)cyclopentapyrimidin]-4'(3'H)-on (**1 b**) sowie das 1',5',6',7',8',9'-Hexahydrospiro[cycloheptan-1,2'(1'H)-cycloheptapyrimidin]-4'(3'H)-on (**1 c**). Die Reaktion verläuft vermutlich über ein β -Enaminocarbonsäureamid (**2**), das aus dem Keton und den Zerfallsprodukten des Harnstoffes, Ammoniak und Isocyan-säure, gebildet wird und mit einem weiteren Molekül Keton zu **1 a**, **1 b** bzw. **1 c** ringschließt.



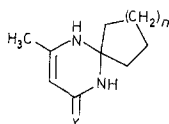
Dieser Reaktionsverlauf weist auf die Möglichkeit zur Synthese weiterer analog gebauter Hydro-4(3H)-pyrimidinone aus β -Enaminocarbonsäureamiden mit cyclischen Ketonen hin. Als entsprechende

Ausgangsverbindung wurde das aus Diketen und Ammoniak zugängliche β -Aminocrotonamid² (**3**) eingesetzt, das bereits von *Kato* et al.^{3, 4, 5} mit Aldehyden, Estern und Säurechloriden zu 4(3*H*)-Pyrimidinonen umgesetzt wurde.

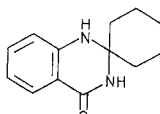
Nach unseren Untersuchungen reagiert **3** mit Cyclohexanon bzw. Cyclopentanon, Cycloheptanon in Xylol zu 4-Methyl-1,5-diazaspiro[5.5]undec-3-en-2-on (**4 a**) bzw. 9-Methyl-6,10-diazaspiro[4.5]dec-8-en-7-on (**4 b**) bzw. 4-Methyl-1,5-diazaspiro[5.6]dodec-3-en-2-on (**4 c**).

Die Verbindungen **4 a**, **4 b**, **4 c** erhielten wir auch durch mehrstündiges Erhitzen der Komponenten in Anwesenheit von *p*-Toluolsulfonsäure in Äthanol*.

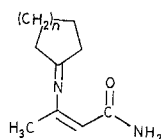
Gegen lineare Strukturen (**7 a**, **7 b**, **7 c**) dieser Verbindungen sprechen sowohl das chemische Verhalten als auch die IR- und NMR-Spektren (siehe Exper. Teil). Die UV-Spektren von **4 a**, **4 b** und **4 c** zeigen — in voller Analogie zu denen von **1 a**, **1 b** und **1 c** — Maxima bei 305 nm, im Massenspektrum findet sich als bevorzugtes Fragment jeweils ein Peak sehr hoher Intensität (base peak) für $m/e = 137$, der auf eine Ringverengung zu einem Cyclopropyliumion zurückzuführen ist und auf die große Stabilität des Moleküls hinweist. Eine solche Ringverengung wurde auch für **6** beobachtet, dessen Struktur gesichert ist. Hingegen treten keine Fragmente auf, die für lineare Säureamide charakteristisch sind.



4 a: $n=2$, $x=0$
 4 b: $n=1$, $x=0$
 4 c: $n=3$, $x=0$
 5: $n=2$, $x=5$



6

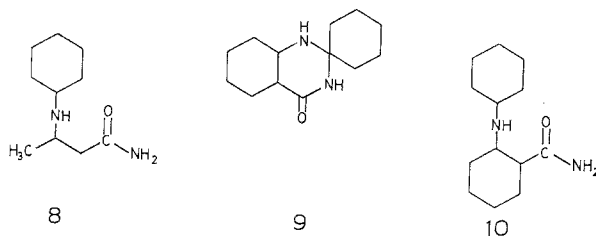


7 a: $n=2$
 7 b: $n=1$
 7 c: $n=3$

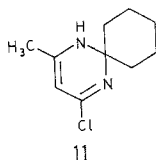
Beim Versuch, **4 a** mit PtO_2 im neutralen Medium zu hydrieren, konnte keine Wasserstoffaufnahme beobachtet werden. Hingegen führt die Hydrierung mit PtO_2 im sauren Medium unter Ringöffnung zum 3-Cyclohexylamino-butylamid (**8**). Dies steht in Einklang mit den Ergebnissen von *Zigeuner* und *Gübitz*¹, die bei der Hydrierung des 5',6',7',8'-Tetrahydrospiro[cyclohexan-1,2'(1'*H*)-chinazolin]-4'(3'*H*)-ons (**1 a**) bzw. des Spiro[cyclohexan-1,2'(1'*H*)-chinazolin]-4'(3'*H*)-ons (**6**) sowie des Hexahydrospiro[cyclohexan-1,2'(1'*H*)-chinazolin]-4'(3'*H*)-ons

* *Somasekhara* et al.⁵ erhielten unter diesen Bedingungen die Spiroverbindung **6** aus 2-Aminobenzamid und Cyclohexanon.

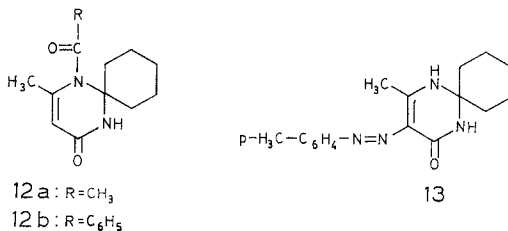
(9) im sauren Medium unter Ringöffnung das 2-Cyclohexylamino-cyclohexancarboxamid (10) erhielten.



Der Austausch der Carbonylgruppe gegen Schwefel kann über die korrespondierende Chlor-Verbindung **11**, die durch Erhitzen von **4 a** mit POCl_3 im Überschuß erhalten wird, erfolgen. Durch Einwirkung von NaHS auf das 2-Chlor-4-methyl-1,5-diazaspiro[5.5]undeca-1,3-dien (**11**) entsteht das 4-Methyl-1,5-diazaspiro[5.5]undec-3-en-2-thion (**5**).



Die Acylierung von **4 a** mit Acetanhydrid in Pyridin bzw. mit Benzoylchlorid in Triäthylamin führt zu den entsprechenden N-Acylierungsprodukten **12 a** bzw. **12 b**, die durch alkoholische Kalilauge zur Ausgangsverbindung hydrolysiert werden. Auf Grund der höheren Basizität erfolgt der Angriff am Stickstoff in Kernstelle 1. Gegen eine mögliche C- bzw. O-Acylierung sprechen die Spektren. Hier finden sich im NMR-Spektrum für **12 a** und **12 b** Signale bei $\tau = 5,28$ ppm bzw. $\tau = 5,20$ ppm für das Vinylproton in Kernstelle 5 bzw. im IR-Spektrum Banden bei 1620 cm^{-1} für die CO-Gruppe in Position 4.



Die Kernstelle 5 in **4 a** ist nucleophil und kuppelt dementsprechend mit p-Tolyldiazoniumchlorid zum 4-Methyl-3-p-tolyldiazo-1,5-diaza-spiro[5.5]undec-3-en-2-on (**13**).

Experimenteller Teil

4-Methyl-1,5-diazaspiro[5.5]undec-3-en-2-on (**4 a**), Plättchen, Schmp. 223—225 °C.

$C_{10}H_{16}N_2O$. Ber. C 66,64, H 8,94, N 15,54.
Gef. C 66,60, H 8,93, N 15,46.

9-Methyl-6,10-diazaspiro[4.5]dec-8-en-7-on (**4 b**, Plättchen), Schmp. 218 bis 220 °C, $C_9H_{14}N_2O^*$.

4-Methyl-1,5-diazaspiro[5.6]dodec-3-en-2-on (**4 c**, Plättchen), Schmp. 213 bis 215 °C, $C_{11}H_{18}N_2O^*$.

a) 0,1 Mol β -Aminocrotonamid werden mit je 0,1 Mol Cyclohexanon bzw. Cyclopentanon, Cycloheptanon in 20 ml Xylol 1 Stde. am Wasserabscheider erhitzt. Man entfernt das Xylol und reibt das Rohprodukt mit Essigester an; umkristallisieren aus Äthanol, Ausb. 50—70%.

b) 0,1 Mol β -Aminocrotonamid werden mit 0,01 Mol p-Toluolsulfonsäure sowie je 0,1 Mol Cyclohexanon bzw. Cyclopentanon, Cycloheptanon in 20 ml Äthanol 6 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abziehen des Äthanol im Vak. wird mit Essigester angerieben und aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 35—50%.

2. 3-Cyclohexylamino-butylamid (**8**)

3,7 g **4 a** in 300 ml absol. Äthanol werden mit 150 mg PtO_2 und 1,5 g konz. HCl versetzt und bis zur Aufnahme der für 2 Doppelbindungen ber. Menge H_2 bei 4 atm. hydriert. Nach Beendigung der Reaktion entfernt man den Katalysator, engt im Vak. ein und filtriert das kristallin anfallende Hydrochlorid von **8** vom Rest des Lösungsmittels. Balken aus Äthanol/Wasser, Schmp. 234—235°, Ausb. 3,4 g.

$C_{10}H_{20}N_2O \cdot HCl$. Ber. C 54,41, H 9,59, Cl 16,06, N 12,69.
Gef. C 54,61, H 9,34, Cl 16,13, N 12,85.

3. 2-Chlor-4-methyl-1,5-diazaspiro[5.5]undeca-1,3-dien (**11**)

1,8 g **4 a** werden mit etwa 15 ml $POCl_3$ 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt, danach wird das überschüss. $POCl_3$ abdestilliert und das zurückbleibende Öl in kleinen Anteilen unter Rühren auf Eis gegossen. Der Niederschlag wird abgesaugt, in Wasser gelöst und **11** mit NaOH gefällt. Nadeln, Schmp. (aus Äthanol) 134—136°, Ausb. 1,4 g.

$C_{10}H_{15}ClN_2$. Ber. C 60,45, H 7,60, Cl 17,85, N 14,10.
Gef. C 60,42, H 7,31, Cl 17,87, N 13,93.

4. 4-Methyl-1,5-diazaspiro[5.5]undec-3-en-2-thion (**5**)

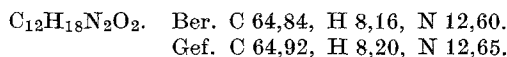
2,5 g **11** werden mit 1 g NaHS 1 Stde. im Autoklaven bei 120° erhitzt. Nach dem Erkalten wird abgesaugt. Platten (aus Äthanol), Schmp. 211 bis 213°, Ausb. 0,78 g.

$C_{10}H_{16}N_2S$. Ber. C 61,18, H 8,21, N 14,27, S 16,34.
Gef. C 60,97, H 8,18, N 14,37, S 16,53.

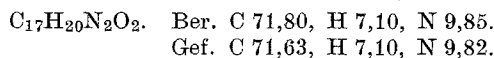
* Die angegebene Formel ist durch sehr gute Analysen (C, H, N) gesichert.

5. 5-Acetyl-4-methyl-1,5-diazaspiro[5.5]undec-3-en-2-on (**12 a**)

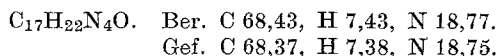
1,8 g **4 a** 20 ml Ac_2O und 20 ml Pyridin werden 30 Min. am Wasserbad erhitzt, im Vak. eingeeignet und das Reaktionsprodukt mit Äthanol angerieben. Balken aus Essigester, Schmp. 166—168°, Ausb. 1 g.

6. 5-Benzoyl-4-methyl-1,5-diazaspiro[5.5]undec-3-en-2-on (**12 b**)

Zu einer Lösung von 2,7 g **4 a** und 1,8 g Et_3N in 10 ml $CHCl_3$ wird eine Lösung von Benzoylchlorid in 8 ml $CHCl_3$ unter Rühren zugetropft; anschließend wird 6 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit Äther durchgewaschen und das Et_3NHCl mit Wasser entfernt. Nadeln aus Äthanol/Wasser, Schmp. 178—181°, Ausb. 1,4 g.

7. 4-Methyl-3-p-tolylazo-1,5-diazaspiro[5.5]undec-3-en-2-on (**13**)

1,8 g **4 a**, gelöst in 40 ml Äthanol, werden unter Eiskühlung mit einer p-Tolyldiazoniumchloridlösung (aus 0,7 g p-Toluidin, 0,5 g $NaNO_2$, 12 ml verd. HCl , 70 ml H_2O) tropfenweise unter gleichzeitigem Zufügen von 12 ml 10proz. wäbr. $NaOH$ versetzt und anschließend mit Wasser verdünnt, wobei **13** kristallin anfällt. Balken aus Äthanol, Schmp. 201—203°, Ausb. 6,8 g.



NMR-Spektren (τ -Werte in ppm, bez. auf 3-(Trimethylsilyl)-propion-sulfonsäure- d_4 -Natriumsalz als inn. Standard):

- 4 a**: 2 NH 3,40 (breit); =CH 5,70 (s); CH_3 8,20 (s); $(-CH_2-)_5$ 8,25 bis 8,80 (m).
4 b: 2 NH: 3,15 (breit); =CH 5,70 (s); CH_3 8,20 (s); $(-CH_2-)_4$ 8,20 bis 8,70 (m).
4 c: 2 NH 3,25 (breit); =CH 5,55 (s); CH_3 8,20 (s); $(-CH_2-)_6$ 8,25 bis 8,70 (m).
5: NH 2,10 (s, b); NH 2,85 (s, b); =CH 4,90 (s); CH_3 8,15 (s); $(-CH_2-)_5$ 8,00—8,75 (m).
11: NH 3,70 (breit); =CH 5,40 (s); CH_3 8,15 (s); $(-CH_2-)_5$ 8,20 bis 8,70 (m).
12 a: NH 2,75 (s, b); =CH 5,28 (s); CH_3-CO- 7,65 (s); CH_3 8,00 (s); $(-CH_2-)_5$ 8,00—8,50 (m).
12 b: 5 arom. H 2,50—3,30 (m); NH 4,20 (s, b); =CH 5,20 (s); CH_3 8,30 (s); $(-CH_2-)_5$ 8,00—8,50 (m).
13: NH 3,00 (s, b); 4 arom. H 2,85 (s); CH_3 7,65 (s); $(-CH_2-)_5$ 8,00 bis 8,50 (m).

IR-Spektren:

- 12 a**: C=O 1700 cm^{-1} ; C=O (Ring) 1620 cm^{-1} ; C=C 1595 cm^{-1} .
12 b: C=O 1685 cm^{-1} ; C=O (Ring) 1620 cm^{-1} ; C=C 1595 cm^{-1} ; Aromat 1630 cm^{-1} , 1580 cm^{-1} , 1505 cm^{-1} .

Literatur

- ¹ *G. Zigeuner* und *G. Gübitz*, *Mh. Chem.* **101**, 1547 (1970).
- ² *T. Kato*, *H. Yamanaka* und *T. Shibata*, *Tetrahedron* **23**, 2965 (1967).
- ³ *T. Kato*, *H. Yamanaka*, *S. Konno* und *H. Shimomura*, *Yakugaku Zasshi* **90**, 606 (1970).
- ⁴ *T. Kato*, *H. Yamanaka* und *S. Konno*, *Yakugaku Zasshi* **90**, 509 (1970).
- ⁵ *S. Somasekhara*, *V. S. Dighe* und *S. L. Mukherjee*, *Chem. Abstr.* **62**, 2775 d (1965).

Korrespondenz und Sonderdrucke:

Prof. Dr. G. Zigeuner
Institut für Pharmazeutische Chemie
Universität Graz
Universitätsplatz 1
A-8010 Graz
Österreich