

Kondensierte Chinazolinium-Verbindungen

Hans Möhrle* und Jürgen Herbke

Institut für Pharmazeutische Chemie, Universität Düsseldorf,
D-4000 Düsseldorf 1, Bundesrepublik Deutschland

(Eingegangen 16. August 1979. Angenommen 16. Oktober 1979)

Condensed Quinazolinium Compounds

Neighbouring effects during mercury *EDTA* dehydrogenation yield with **1** the vinylogous acylamidinium compound **11** and with **2**, **3** and **6** the vinylogous amidinium derivatives **8-10**.

(*Keywords: Enaminones, Mercury EDTA Dehydrogenation, Neighbouring Effect*)

Einleitung

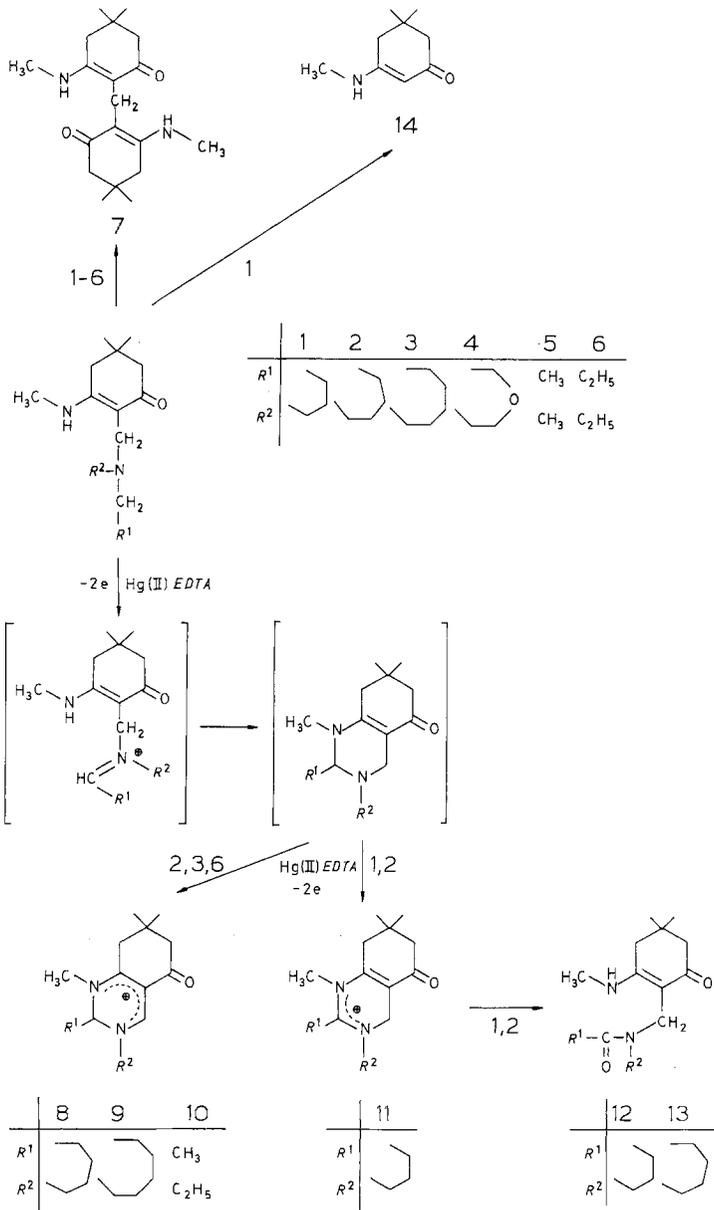
Bei der Aminomethylierung von primären und sekundären β -Amino-Enonen wurden überraschenderweise keine *N-Mannichbasen*, sondern nur C-Substitutionsprodukte³ erhalten. Indessen zeigte die Quecksilber(II)-*EDTA*-Dehydrierung der C-*Mannichbasen* N-primärer vinyloger Amide¹, daß die Nucleophilie der Aminogruppe grundsätzlich ausreicht, eine Addition an die intermediäre Carbenium-Iminium-Struktur als intramolekulare Reaktionsbeteiligung durchzuführen. Dies ergab sich eindeutig aus der Bildung dehydrierter Cyclisierungsprodukte¹.

Deshalb wurden in der Folge nunmehr die C-Aminoalkyl-Derivate **1—6** in die Reaktion eingesetzt. Die Umsetzung, unter Dehydrierungsbedingungen, verlief bei den einzelnen Verbindungen recht unterschiedlich.

Ergebnisse und Diskussion

Beim Pyrrolidin-Derivat **1** entstand erwartungsgemäß als Neutralstoff einer 4-Elektronen-Dehydrierung das Lactam **12**, wobei überraschenderweise zusätzlich das vinyloge Acylamidiniumsalz **11** als

* Herrn Professor Dr. H. Bretschneider zur Vollendung des 75. Lebensjahres gewidmet.



cyclischer Vorläufer von **12** gefaßt werden konnte, welches das Hydrolyseprodukt darstellt.

Beim Piperidino-Derivat **2** konnte analog das Lactam **13** isoliert werden, ein anderer Weg der zweiten Dehydrierung führte aber hier

völlig unerwartet zu einer vinylogenen Amidiniumverbindung **8**. Bei der Dehydrierung von **3** und **6** waren die entsprechenden Derivate **9** und **10** die einzigen Reaktionsprodukte.

Dies weist daraufhin, daß offensichtlich die beiden möglichen Wege der zweiten Dehydrierung je nach Substituent verschieden beschriftet werden. Während beim weitgehend starren Pyrrolidin eine Aminal-Dehydrierung eintritt, kommt es bei beweglichen Systemen zur vinylogenen Aminal-Dehydrierung.

Als Konkurrenzreaktion läuft bei allen Verbindungen die *Retro-mannich*-reaktion unter anschließender Rekombination zu **7** ab; sie wird bei **4** und **5** zur alleinigen Umsetzung. Die Unabhängigkeit des Verlaufs vom Dehydrierungsreagens ergibt sich aus dem Modellversuch mit **5**, wo unter üblichen Umsetzungsbedingungen aber ohne Zusatz von Quecksilberoxid nahezu quantitativ **7** entsteht.

Die spektroskopische Zuordnung für **11** ist relativ einfach, da im IR-Spektrum eine charakteristische Dreierbande im Bereich von $1700\text{--}1500\text{ cm}^{-1}$ auftritt, die auch in ähnlicher Weise bei den Salzen entsprechender Amidine¹ beobachtet werden kann. Gleichzeitig läßt sich im ¹H-NMR-Spektrum die zur Amidiniumfunktion im gleichen Ring α -ständige Methylengruppe als Singulett bei δ 4,4 ppm eindeutig lokalisieren.

Der neue Strukturtyp der Verbindungen **8**–**10** ergibt im IR-Spektrum gleichfalls eine ähnliche „Amidinium-Bandengruppe“ wie **11** nur bei etwas geringeren Wellenzahlen. Das ¹H-NMR-Spektrum zeigt aber im Pyrimidinium-Ring keine Methylengruppe mehr, sondern nur ein Singulett für ein Methinproton bei etwa δ 8,4–8,8 ppm und gleichzeitig ein Signal mit der Intensität 1 für das anguläre Proton bei δ 5,5–5,9 ppm, was eindeutig die angegebene Konstitution belegt.

Auffällig ist, daß bei den ¹H-NMR-Spektren von **8**–**10** — im Gegensatz zu **11** — die Methylenprotonen in α -Stellung zur Carbonylfunktion in Gegenwart von Pyridin mit D₂O ausgetauscht werden. Dieser Austausch ist nur erklärlich, wenn eine elektronische Entkopplung der ursprünglichen vinylogenen Carbonamidstruktur durch die Bildung des vinylogenen Amidinium-Systems eingetreten ist, und damit gleichzeitig ein aktiviertes Methylen-Keton resultiert.

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die finanzielle Unterstützung unserer Untersuchungen.

Experimenteller Teil

Schmp.: Linström-Block, uncorr. IR-Spektren: Perkin-Elmer-Spektrophotometer 237 und 421. ¹H-NMR-Spektren: Varian A-60 A, innerer Standard Tetramethylsilan. Massenspektren: Varian MAT CH 7. Weitere, insbesondere spektroskopische Angaben vgl.²

Darstellung von **1—6** erfolgte nach ³.

Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierungen wurden nach ⁴ durchgeführt.

Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung von 5,5-Dimethyl-3-methylamino-2-(1-pyrrolidinylmethyl)-2-cyclohexen-1-on (**1**)

1,18 g **1** (=5 mmol) wurden dehydriert und wie folgt aufgearbeitet: Zunächst wurde der wäßrige Dehydrierungsansatz weitestgehend vom EtOH befreit und darauf mit Et₂O und CHCl₃ extrahiert. Diese neutralen organischen Extrakte lieferten 0,6 g eines Öls, aus dem das Perchlorat des Lactamamids **12** gewonnen wurde. Ferner konnte die Methylen-bis-Verbindung **7** (deckungsgleiche IR-Spektren) und im DC das Enaminoketon **14** nachgewiesen werden. Anschließend wurde dem wäßrigen Dehydrierungsansatz eine wäßrige Magnesiumperchlorat-Lösung hinzugesetzt und erneut mit CHCl₃ extrahiert. Hieraus konnten 0,33 g des tricyclischen Produktes **11** isoliert werden.

Quecksilber-Abscheidung: = 80% bez. auf 4 Oxid.-Äquiv.

1-(4,4-Dimethyl-2-methylamino-6-oxo-1-cyclohexenylmethyl)-2-pyrrolidon (**12**)

Ausb.: 0,49 g (28%).

C₁₄H₂₂N₂O₂ (250,3). Gef.: (ms) 250.

Perchlorat: Schmp. 178° (EtOH) farblose Kristalle.

IR (KBr, cm⁻¹): 3465, 2960, 1660, 1620, 1440, 1390, 1275, 1105, 625.

¹H-NMR (Pyridin-d₅): 8,2—7,5 (breit, 1 H, austauschbar durch D₂O, NH), 4,4 (s, 2 H, =C—CH₂—N), 3,43 (t, J=7 Hz, 2 H, N—CH₂—CH₂), 2,87 (d, J=4 Hz, 3 H, s nach D₂O-Zusatz, CH₃—NH), 2,5—2,1 (t, 2 H, N—C=O—CH₂ überlagert von folgenden beiden s), 2,35 (s, 2 H, CH₂—C=O), 2,29 (s, 2 H, HN—C—CH₂), insgesamt 6 H; 2,0—1,5 (m, 2 H, N—CH₂—CH₂), 1,03 (s, 6 H, C—CH₃).

C₁₄H₂₂N₂O₂ · HClO₄ · H₂O (368,8). Ber. C 45,59, H 6,83, N 7,59.

Gef. C 45,78, H 6,72, N 7,54.

3a,4,10-Hapto-4,6,6-trimethyl-8-oxo-1,2,3,5,6,7,8,9-octahydro-pyrrolo-[5,1-b]chinazolinio-perchlorat (**11**)

Schmp. 184—185° (EtOH). Ausb. 0,33 g (20%).

IR (KBr): 2960, 2870, 1695, 1650, 1615, 1510, 1500, 1400, 1090, 625.

¹H-NMR (Pyridin-d₅): 4,4 (s, 2 H, =C—CH₂—N[⊖]), 3,83 (t, J=7,5 Hz, 2 H, ≧N[⊕]—CH₂—CH₂), 3,47 (s, 3 H, CH₃—N[⊕]), 3,33 (t, J=7,5 Hz, 2 H, ⊕C—CH₂), 2,6 (s, angespalten, 2 H, CH₂—C=O), 2,55—1,9 (breit, 2 H, ≧N[⊕]—CH₂—CH₂), 2,35 (s, 2 H, ≧N[⊕]—C—CH₂), 1,08 (s, 6 H, C—CH₃).

MS: größtes me 232.

C₁₄H₂₁N₂O]⁺ ClO₄⁻ (332,8). Ber. C 50,53, H 6,36, N 8,42.

Gef. C 50,27, H 6,31, N 8,22.

Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung von 5,5-Dimethyl-3-methylamino-2-piperidinomethyl-2-cyclohexen-1-on (**2**)

1,25 g **2** (=5 mmol) wurden dehydriert und aufgearbeitet: Die Neutralphase ergab 0,8 g eines gelblichen Öls, aus dem das offenkettige Lactamamid **13** isoliert wurde. Daneben konnte die Methylen-bis-Verbindung **7** nachgewiesen werden. Der eingegangene CHCl₃-Extrakt des ammoniakalisierten Reaktions-

ansatzes wurde in *EtOH* aufgenommen und mit einer ethanolischen Magnesiumperchlorat-Lösung versetzt. Es wurden 0,2 g tricyclisches vinyloges Amidinium-Salz **8** erhalten.

1-(4,4-Dimethyl-2-methylamino-6-oxo-1-cyclohexenylmethyl)-2-piperidon (13)

Schmp. 127—128° (*EtOH/Et₂O*). Ausb. 0,61 g (46%).

IR (KBr): 3 265, 3 150, 3 015, 2 950, 2 865, 1 620, 1 570, 1 500, 1 470, 1 405, 1 380, 1 335, 1 280.

¹H-NMR (CDCl₃): 8,5—7,9 (breit, 1 H, austauschbar durch D₂O, NH), 4,37 (s, 2 H, =C—CH₂—N), 3,53—3,17 (breit, 2 H, N—CH₂—CH₂), 2,95 (d, 3 H, *J*=4,5 Hz, CH₃—NH), 2,55—2,25 (breit, 2 H, O=C—CH₂—CH₂), 2,32 (s, 2 H, C—CH₂—C=O), 2,22 (s, 2 H, HN—C—CH₂), 1,75 (quin. *J*=3,5 Hz, 4 H, N—CH₂—CH₂), 1,08 (s, 6 H, C—CH₃).

C₁₅H₂₄N₂O₂ (264,4). Gef. (ms) 264.

Ber. C 68,15, H 9,15, N 10,60.

Gef. C 67,88, H 9,11, N 10,43.

4a,5,10,11,11a-Hapto-3,3,5-trimethyl-1-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahydro-1H-pyridof[6,1-b]chinazolinio-perchlorat (8)

Schmp. 183° (*EtOH*). Ausb. 0,2 g (12%).

IR (KBr): 3 035, 2 960, 2 930, 2 875, 1 670, 1 620, 1 550, 1 495, 1 360, 1 340, 1 320, 1 200, 1 075, 625.

¹H-NMR (Pyridin-*d*₅): 8,7 (s, 1 H, C≡[⊕]CH≡N), 5,95—5,55 (breit, 1 H, $\begin{array}{c} \text{---N} \\ | \\ \oplus \text{---N} > \text{CH} \end{array}$), 4,4—3,6 (breit, 2 H, $\gg \text{N}^{\oplus} \text{---CH}_2$), 3,43 (s, 3 H, CH₃— $\overset{\oplus}{\text{N}} \ll$), 2,8 (s, 2 H, austauschbar durch D₂O, CH₂—C=O), 2,4 (s, 2 H, N≡C≡ $\overset{\oplus}{\text{C}} \text{---CH}_2$), 2,4—2,0 (breit, 2 H, CH—CH₂), 2,0—1,5 (breit, 4 H, $\gg \text{N}^{\oplus} \text{---CH}_2 \text{---CH}_2$), 1,02 (s, 6 H, C—CH₃).

MS: größtes *m/e* 246.

C₁₅H₂₃N₂O]⁺ClO₄⁻ (346,8). Ber. C 51,95, H 6,68, N 8,08.

Gef. C 51,95, H 6,69, N 8,00.

Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung von 2-Hexamethyleniminomethyl-5,5-dimethyl-3-methylamino-2-cyclohexen-1-on (3)

1,3 g **3** (=5 mmol) wurden dehydriert und wie bei **2** aufgearbeitet. Die Neutralfraktion lieferte 0,3 g des Bis-Produktes **7**. Aus der Basenphase konnten 1,1 g eines Perchlorats isoliert werden, das als Chinazolinio-Derivat **9** erkannt wurde.

Quecksilber-Abscheidung: =90% bez. auf 4 Oxid.-Äquiv.

4a,5,11,12,12a-Hapto-3,3,5-trimethyl-1-oxo-1,2,3,4,5a,6,7,8,9,10-decahydro-azepinof[7,1-b]chinazolinio-perchlorat (9)

Schmp. 254—256° (*EtOH*). Ausb. 1,1 g (61%).

IR (KBr): 3 050, 3 030, 2 950, 2 875, 1 665, 1 615, 1 550, 1 490, 1 375, 1 335, 1 325, 1 085, 625.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): 8,42 (s, 1 H, C≡[⊕]CH≡N), 5,5 (t, *J*=6 Hz, 1 H, $\begin{array}{c} \text{---N} \\ | \\ \oplus \text{---N} > \text{CH} \end{array}$), 4,1—3,6 (breit, 2 H, $\gg \text{N}^{\oplus} \text{---CH}_2 \text{---CH}_2$), 2,77 (s, 2 H, austauschbar

durch D₂O bei Aufnahme in Pyridin-*d*₅, CH₂—C=O), 2,28 (s, 2 H, N≡C≡C[⊖]CH₂), 2,13—1,27 (breit, 8 H, >N[⊕]—CH₂—CH₂), 1,04 (s, 6 H, C—CH₃).

MS: größtes *m/e* 260.

C₁₆H₂₅N₂O]⁺ ClO₄⁻ (360,8). Ber. C 53,36, H 6,98, N 7,76.
Gef. C 53,24, H 6,92, N 7,61.

Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung von 5,5-Dimethyl-3-methylamino-2-morpholinomethyl-2-cyclohexen-1-on (4)

1,26 g **4** (= 5 mmol) wurden dehydriert und aufgearbeitet: Die Neutralphase lieferte 0,9 g eines gelblichen Öls, aus dem 0,7 g der Methylen-bis-Verbindung **7** isoliert wurden. Aus der Basenfraktion (0,1 g) konnte kein definiertes Produkt gewonnen werden.

Quecksilber-Abscheidung: 28 % bez. auf 4 Oxid.-Äquiv.

Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung von 2-Dimethylaminomethyl-5,5-dimethyl-3-methylamino-2-cyclohexen-1-on (5)

1,05 g **5** (= 5 mmol) wurden dehydriert und aufgearbeitet. Aus den neutralen organischen Extrakten blieben 0,75 g eines Öls zurück, das 0,65 g der Methylen-bis-Verbindung **7** lieferte. Aus den 0,15 g des Rückstandes der Basenfraktion wurden 0,14 g der Ausgangsverbindung als Perchlorat erhalten. (Deckungsgleiche IR-Spektren, Elementaranalyse.)

Quecksilber-Abscheidung: = 34 % bez. auf 4 Oxid.-Äquiv.

Hydrolyseversuch von 2-Dimethylaminomethyl-5,5-dimethyl-3-methylamino-2-cyclohexen-1-on (5)

1,05 g **5** (= 5 mmol) wurden 1 h zusammen mit 7,5 g EDTA (= 20 mmol) in 50 ml eines EtOH/Wassergemisches (1:1) bei 80 °C belassen. Während dieser Zeit wurde zusätzlich Stickstoff eingeleitet. Nach Entfernen des EtOH fielen 0,62 g der Methylen-bis-Verbindung **7** aus dem wäßrigen Ansatz aus. Weitere 0,1 g wurden im CHCl₃-Auszug erhalten (deckungsgleiche IR-Spektren).

Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung von 2-Diethylaminomethyl-5,5-dimethyl-3-methylamino-2-cyclohexen-1-on (6)

1,19 g **6** (= 5 mmol) wurden dehydriert und aufgearbeitet. 0,7 g der Methylen-bis-Verbindung **7** wurden aus den eingengten organischen Extrakten des neutralen wäßrigen Dehydrierungsansatzes erhalten. Die Basenfraktion lieferte 0,25 g eines hellbraunen Öls, aus dem nach Zusatz einer ethanolischen Magnesiumperchlorat-Lösung das Chinazolinio-Derivat **10** ausfiel.

Quecksilber-Abscheidung: = 54 % bez. auf 4 Oxid.-Äquiv.

1,3,4,4a,8a-Hapto-3-ethyl-1,2,7,7-tetramethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-2H-chinazolinio-perchlorat (10)

Schmp. 177—178° (EtOH).

IR (KBr): 3 050, 3 030, 2 960, 2 880, 1 665, 1 615, 1 550, 1 490, 1 365, 1 085, 625.

¹H-NMR (Pyridin-*d*₅): 8,71 (s, 1 H, C≡C[⊕]H≡N), 6,17—5,6 (breit, 1 H, $\begin{array}{c} | \\ \ominus \text{---} \text{N} \\ | \\ \text{---} \text{N} \end{array} > \text{CH}$), 4,2—3,4 (breit, 2 H, >N[⊕]—CH₂CH₃, q bei 3,95 mit *J* = 7 Hz nach

D₂O-Zusatz), 3,62 (s, 3 H, CH₃-N[⊕]), 2,87 (s, 2 H, austauschbar durch D₂O, CH₂-C=O), 2,45 (s, 2 H, N=C[⊕]CH₂), 1,7–1,1 (m, t, 6 H, >CH-CH₃ und >N[⊕]-CH-CH₃), 1,04 (s, 6 H, C-CH₃).

MS: größtes *m/e* 234.

C₁₄H₂₃N₂O]⁺ ClO₄⁻ (334,8). Ber. C 50,22, H 6,92, N 8,37.
Gef. C 50,21, H 6,89, N 8,15.

Literatur

- ¹ H. Möhrle und J. Herbke, Chem. Ztg. **103**, 266 (1979).
- ² J. Herbke, Dissertation, Freie Universität Berlin, 1978.
- ³ H. Möhrle und J. Herbke, Pharmazie, im Druck.
- ⁴ H. Möhrle und P. Gundlach, Arch. Pharm. (Weinheim) **302**, 291 (1969).