

H. J. Roth und G. Langer

Zur Kenntnis der Ringschlußreaktion sekundärer Keton-Mannichbasen mit Kaliumisocyanat

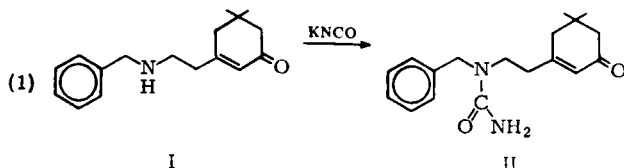
Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Hochschule Braunschweig
und dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn

(Eingegangen am 29. Februar 1968)

Geeignete sekundäre Cycloalkanon-Mannichbasen kondensieren mit Kaliumisocyanat unter Ringschluß zu 5,6-Cyclo-oligomethylen-1,2,3,4-tetrahydropyrimidon-(2)-Derivaten.

Certain sec. cycloalkanone Mannich-bases undergo a cyclization with potassium isocyanate yielding 5,6-cyclo-oligomethylene-1,2,3,4-tetrahydropyrimidone-(2)-derivatives.

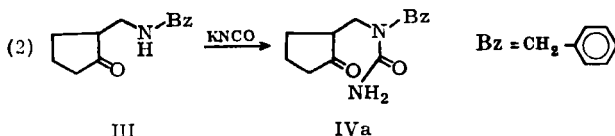
In einer vorangehenden Arbeit¹⁾ hatten wir die Umsetzung mit Kaliumisocyanat für den Strukturbeweis von I herangezogen. I kondensierte mit KNCO zum N,N-disubstituierten Harnstoff II (Gl. 1):



Mannich und Hieronimus²⁾ setzten verschiedene sekundäre 3-Aminoketone mit Kaliumisocyanat um, wobei Harnstoffderivate entstanden, die z. T. unter Ringschluß substituierte Pyrimidon- bzw. Chinazolonderivate ergaben. Der analytische Wert dieser Reaktion für die Klärung der Struktur II wird an zwei Modellsubstanzen geprüft, die auch Mannich und Hieronimus schon einsetzten.

3-N-Benzyl-5,6-trimethylen-1,2,3,4-tetrahydropyrimidon-(2)

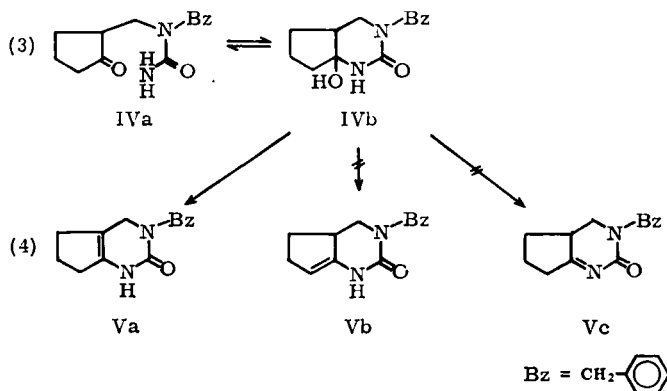
Bei der Umsetzung von 2-N-Benzylaminomethyl-cyclopentanon-(1) (III) mit Kaliumisocyanat fanden sie²⁾ eine Verbindung vom Schmp. 126–127°, der sie die Struktur eines ringoffenen Harnstoffderivates (IVa) gaben (Gl. 2):



¹⁾ H. J. Roth und G. Langer, Arch. Pharmaz. 301, 695 (1968).

²⁾ C. Mannich und O. E. Hieronimus, Ber. dtsch. chem. Ges. 75, 49 (1942).

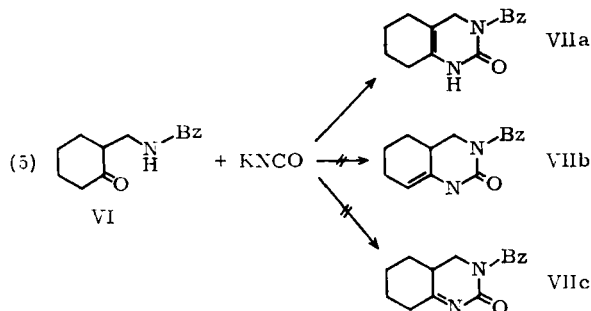
Nach den von uns durchgeführten Untersuchungen bleibt die Reaktion jedoch nicht bei IVa stehen, sondern selbst bei -3 bis -5° tritt Ringschluß zu dem halbaminalartigen Pyrimidonderivat IVb ein, welches unter den Reaktionsbedingungen bereits teilweise zu Va dehydratisiert wird (Gl. 3, 4). Beim Umkristallisieren aus Isopropanol²⁾ kann IVa überhaupt nicht gefaßt werden, und selbst bei schonendem Umkristallisieren aus unpolaren Lösungsmitteln fällt nur in Spuren und nicht reproduzierbar eine Substanz vom Schmp. $126-127^\circ$ an. Als Hauptanteil kristallisiert dagegen ein Gemisch aus IVb und Va aus. Durch Destillation oder Behandlung mit Tosylchlorid/Pyridin in Aceton gelingt es, Va als einheitliche Substanz zu isolieren.



Die Lage der C=C-Doppelbindung ergibt sich aus der Anwesenheit einer N—H-Schwingung bei $3,15\mu$ und einer C=C-Schwingung bei $10,6\mu$ im IR-Spektrum (Abb. 1), einem N—H-Signal bei $\tau = 2,2$, einem scharfen Signal der Methylenprotonen zwischen C=C-Doppelbindung und Stickstoff bei $\tau = 6,16$ und dem Fehlen eines olefinischen Protons im NMR-Spektrum (Abb. 2) sowie dem Fehlen einer dem α,β -ungesättigten System C=N—C=O entsprechenden UV-Absorption.

3-N-Benzyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydrochinazolon-(2)

Bei der analogen Umsetzung von 2-N-Benzylaminomethyl-cyclohexanon-(1) (VI) mit Kaliumisocyanat erhielten Mannich und Hieronimus²⁾ eine Substanz vom Schmp. 191° , für die sie die Struktur VIIc angaben. Nach den IR-, UV- und NMR-Spektren, die denen von Va weitgehend ähneln, ist zu schließen, daß das Chinazolon-Derivat VIIa vorliegt (Gl. 5). Das N—H-Signal erscheint bei $\tau = 2,97$ und das Methylensignal zwischen C=C-Doppelbindung und Stickstoff bei $\tau = 6,37$ (Abb. 3).



Im Falle des 2-Benzylaminomethyl-cyclohexanons-(1) (VI) erfolgt die Dehydratisierung also spontan unter unveränderten Reaktionsbedingungen zu 3-Benzyl-1,2,3,4,5,6,7,8-tetrahydro-chinazolon-(2) (VIIa). Die von *Mannich* und *Hieronimus*²⁾ angegebene Konstitution VIIc trifft nicht zu.

Dem Fonds der Chemischen Industrie, Düsseldorf, danken wir für Sachbeihilfen.

Beschreibung der Versuche

Allgemeine Bemerkungen

Die Schmp. wurden mit dem Kofler-Heiztisch-Mikroskop ermittelt und unkorrigiert angegeben. Die IR-Spektren wurden mit dem Beckman-Spektrometer „IR 5 A“ in KBr gemessen. Die NMR-Spektren wurden mit dem Varian-Spektrometer „A-60 A“ gemessen. Als interner Standard diente Tetramethylsilan, als Lösungsmittel Deuteriochloroform.

3-N-Benzyl-5,6-trimethylen-1,2,3,4-tetrahydropyrimidon-(2) (Va)

Kalt gesättigte, wäßrige Lösungen von 2,16 g 2-Benzylaminomethylcyclopentanone-(1)²⁾ (III) (0,01 Mol) und 0,97 g Kaliumisocyanat (0,012 Mol) werden vereinigt. Es scheidet sich unter milchiger Trübung ein Öl ab, das innerhalb weniger Min. kristallisiert. Man kristallisiert nach dem Trocknen aus Benzol um.

Dehydratisierung

Methode A: Die Substanz wird im Kugelrohr destilliert. Bei 2 Torr geht wenig oberhalb des Schmp. ein farbloses Öl über, das beim Erkalten erstarrt. Schmp. 166–168° (Aceton oder Methanol). Ausbeute 1,85 g (81% d. Th.).

Methode B: Die Substanz wird mit 2 g p-Tosylchlorid und 3 ml Pyridin in 10 ml Aceton 15 Min. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Der Ansatz wird i. Vak. etwas eingeeengt. Beim Erkalten kristallisiert Va in Nadeln aus. Ausbeute 1,63 g (71,5% d. Th.). Schmp. 166–168° (Aceton oder Methanol). Mschmp. mit nach Methode A erhaltener Substanz 166–168°. Farblose Nadeln, löslich in niederen Alkoholen, Chloroform, schwer löslich in Äther, praktisch unlöslich in Petroläther (40–60°).

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ (228,3)

Ber.: C 73,65 H 7,06

Gef.: C 73,56 H 7,12

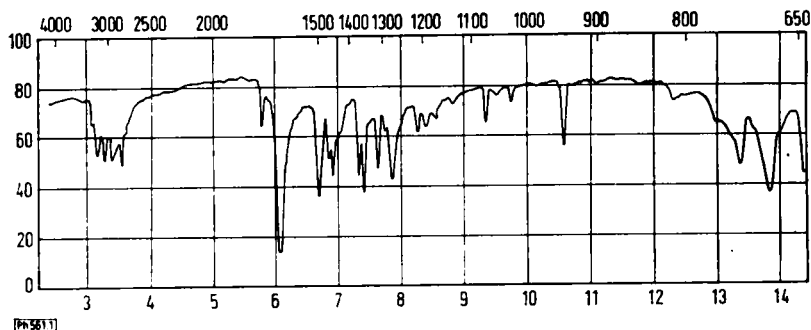


Abb. 1. IR-Spektrum von Va

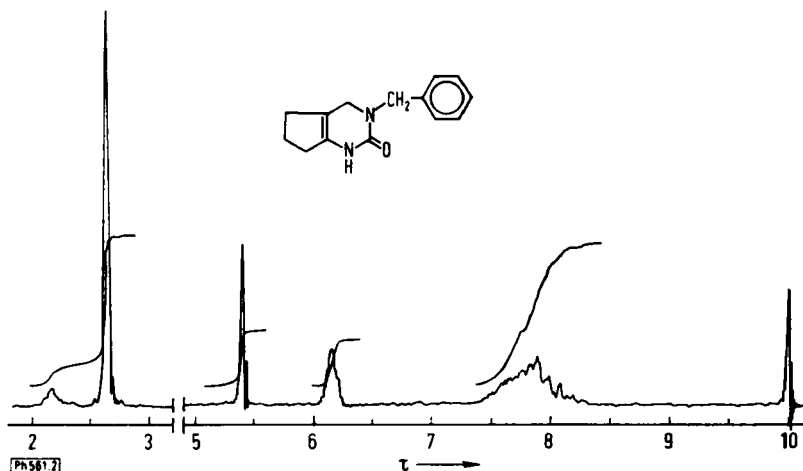


Abb. 2. NMR-Spektrum von Va

3-N-Benzyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydrochinazolon-(2) (VIIa)

29,4 g Cyclohexanon (0,3 Mol), 8 g Formaldehydlösung (etwa 38proz.) (0,1 Mol) und 14,4 g Benzylamin-Hydrochlorid (0,1 Mol) werden 5 Min. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Dann gibt man 4 g Formaldehydlösung (0,05 Mol) dazu und erhitzt weitere 5 Min. zum Sieden. Nach dem Erkalten extrahiert man überschüssiges Cyclohexanon mit Äther und versetzt die wäßrige Phase mit 8,1 g Kaliumisocyanat (0,1 Mol) in 40 ml Wasser. Es scheidet sich ein gelbes Öl ab, das nach Dekantieren der überstehenden Flüssigkeit in Chloroform aufgenommen, mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet wird. Nach dem Abdampfen des Chloroforms bleibt ein gelblicher Kristallkuchen zurück, der aus Methanol umkristallisiert wird. Aus der eingeeengten Mutterlauge scheiden sich bei längerem Stehen weiteres VIIa sowie geringe Mengen eines bekannten Dekahydrochinolinderivates²⁾

vom Schmp. 104° ab, das mit Äther herausgelöst wird. Ausbeute 16,3 g (67,3% d. Th.).
Schmp. $192-193^{\circ}$ (Methanol). Farblose Kristallnadeln. Löslichkeit wie bei Va beschrieben.

$C_{15}H_{18}N_2O$ (242,3)

Ber.: C 74,35

H 7,49

N 11,56

Gef.: C 74,70

H 7,54

N 12,14

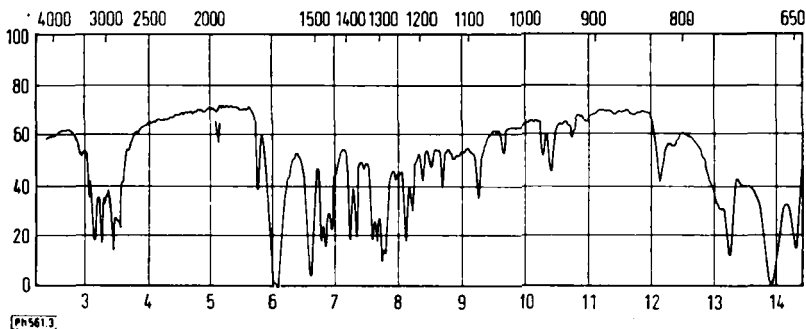


Abb. 3. IR-Spektrum von VIIa

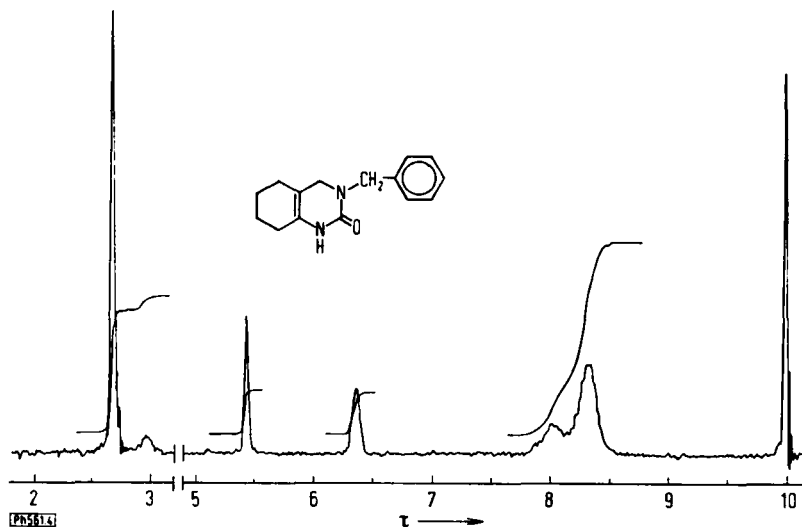


Abb. 4. NMR-Spektrum von VIIa