

## Über Heterocyklen, 5. Mitt.:

### 1-Oxo-2,10a-diaza-9-oxa-octa-hydrophenanthrene

Von

G. Zigeuner und W. Rauter

Aus der Lehrkanzel für Pharmazeutische Chemie der Universität Graz

(Eingegangen am 21. September 1965)

6-(2'-Hydroxyphenyl)hexahydropyrimidine und 2-Oxo-6-(2'-hydroxy-6'-oxocyclohexenyl)hexahydropyrimidine werden durch Aldehyde unter „N,O-Acetalisierung“ in 1-Oxo-2,10-diaza-9-oxa-octa-hydrophenanthrene bzw. 1,5-Dioxa-2,10 a-diaza-9-oxa-dodekahydrophenanthrene umgewandelt. Der Einfluß vom Substituenten auf die Reaktion wird studiert.

„N,O-Acetalization“ of 6-(2'-hydroxyphenyl)hexahydropyrimidines and 2-Oxo-6-(2'-hydroxy-6'-oxocyclohexenyl)hexahydropyrimidines by aldehydes gives 1-oxo-2,10a-diaza-9-oxa-octa-hydrophenanthrenes and 1,5-dioxo-2,10a-diaza-9-oxa-dodekahydrophenanthrenes respectively. The influence of various substituents on this reaction has been studied.

In mehreren Mitteilungen<sup>1-4</sup> wurde gezeigt, daß 2-Oxo-6-(2'-hydroxyphenyl)hexahydropyrimidine (I oder II) mit Acetaldehyd im sauren Medium zu 1-Oxo-2,10a-diaza-9-oxa-octa-hydrophenanthrenen (VI) reagieren, die als „N,O-Acetale“ durch Säuren in der Hitze wieder zu Hydroxyphenylhexahydropyrimidinen (I, II) und Acetaldehyd spaltbar sind. In der folgenden Arbeit werden die Einflüsse der Substitution in der Aldehyd- bzw. Hydroxyphenylhexahydropyrimidinkomponente auf diese N,O-Acetalisierung beschrieben.

---

\* Vgl. Manuskript, welches am 17. 1. 1963 unter dem Kennwort „Pyrimidin VIII“ bei der Österreichischen Akademie der Wissenschaften in Wien hinterlegt wurde.

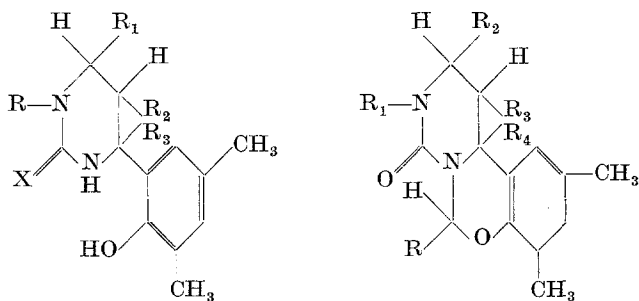
<sup>1</sup> G. Zigeuner, E. A. Gardziella und G. Bach, Mh. Chem. **92**, 31 (1961).

<sup>2</sup> G. Zigeuner, M. Wilhelmi und B. Bonath, Mh. Chem. **92**, 42 (1961).

<sup>3</sup> G. Zigeuner und W. Nischk, Mh. Chem. **92**, 79 (1961).

<sup>4</sup> G. Zigeuner und M. zur Hausen, Mh. Chem. **92**, 278 (1961).

So setzen aliphatische Aldehyde, wie Propionaldehyd und seine Homologen, I und II weitgehend zu den 1-Oxo-2,10a-diaza-9-oxaoctahydrophenanthrenen VIII, X, XII—XVII um, während Benzaldehyd oder Furfurol nur zum Teil I und II zu XVIII, XX, XXIII umwandeln. Bei der Einwirkung von Butyraldehyd auf das 2-Oxo-4,6-dimethyl-6-(2'-hydroxy-3',5'-dimethylphenyl)-hexahydropyrimidin (III) werden zwei isomere 1-Oxo-2,10a-diaza-9-oxaoctahydrophenanthrene (XXIV a, b) in einer Ausbeute von insgesamt 8% erhalten, während das 2-Thiono-4,6-dimethyl-6-(2'-hydroxy-3',5'-dimethylphenyl)-hexahydropyrimidin (V) und das 2-Oxo-3-methyl-6-phenyl-6-(2'-hydroxy-3',5'-dimethylphenyl)-hexahydropyrimidin (IV) bei gleicher Behandlung nicht verändert werden. Gegenüber Benzaldehyd verhält sich III indifferent. Bei Einwirkung von Acetophenon bzw. Aceton auf I oder II tritt keine Umsetzung zu Oxadiazaoctahydrophenanthrenen (VI) ein.



- I : R=R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=H, R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>, X=O  
 II : R=R<sub>3</sub>=H, R<sub>1</sub>=n C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, R<sub>2</sub>=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, X=O  
 III : R=R<sub>2</sub>=H, R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=CH<sub>3</sub>, X=O  
 IV : R=CH<sub>3</sub>, R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=H, R<sub>3</sub>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, X=O  
 V : R=R<sub>2</sub>=H, R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=CH<sub>3</sub>, X=S  
 VI : R=R<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub>, R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=R<sub>4</sub>=H

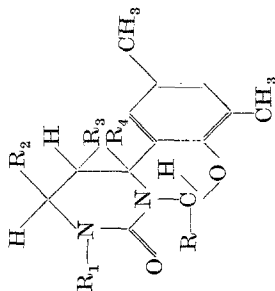
VII—XXIV vgl. Tab. I

Die geringe Reaktivität des Benzaldehydes bzw. Furfurols gegenüber I und II ist wohl durch den + M-Effekt des aromatischen Restes bedingt.

Für die geringen Ausbeuten an Oxadiazaoctahydrophenanthrenen XXIV a, b, die Indifferenz von III gegenüber Benzaldehyd bzw. von IV und V gegenüber Butyraldehyd scheinen sterische Effekte der Methylgruppe (in 6) in III und V bzw. der Phenylgruppe in IV verantwortlich zu sein. Das Auftreten von 2 diastereomeren Oxadiazaoctahydrophenanthrenen XXIV a und XXIV b sowie die lange Reaktionszeit deuten auf eine sterische Hinderung der Ringbildung hin.

Die Indifferenz von I und II gegenüber Ketonen dürfte durch die geringere Acetalisierungstendenz der Ketone bzw. sterische Hinderung

Tabelle 1

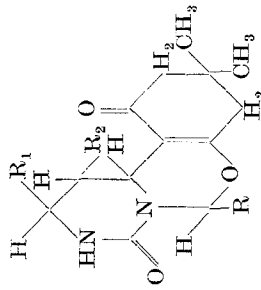


Nr.	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	Ausb., % d. Th.	Summenformel* Z**	Lösungsm.	Schmp., °C	Anmerkung
VII	CH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	86	C <sub>17</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Petroläther	127	Stäbchen
VIII	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	86	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Methanol	197	Stäbchen
LX	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	COCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	82	C <sub>18</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Petroläther	119	Stäbchen
X	nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	82	C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Methanol	190	Stäbchen
XI	nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	COCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	90	C <sub>19</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Petroläther	95	Stäbchen
XII	nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	90	C <sub>18</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Methanol	181	Stäbchen
XIII	iC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	90	C <sub>18</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Methanol	186	Stäbchen
XIV	nC <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	87	C <sub>19</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Methanol	157	Stäbchen
XV	iC <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	87	C <sub>19</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Methanol	171	Stäbchen
XVI	nC <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	89	C <sub>20</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Methanol	155	Stäbchen
XVII	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	61	C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Alkohol	207	Stäbchen
XVIII	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	43	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Alkohol	242	Stäbchen
XIX	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	COCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	43	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Alkohol	197	Stäbchen
XX	C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	10	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	CCl <sub>4</sub> + Petroläther	187	Stäbchen
XXI	C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O	COCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	78	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	Petroläther	127	Stäbchen
XXII	nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H	H	H	47	C <sub>21</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Methanol	144	derbe Kristalle
XXIII	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	47	C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Methanol	208	derbe Kristalle
XXIVa	nC <sub>6</sub> H <sub>7</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	8	C <sub>18</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Methanol	191	Quader
XXIVb	nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	8	C <sub>18</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Cyclohexan-Petrol-äther	142	Stäbchen

\* Von jeder labellierten Verbindung wurde eine C,H- oder N-Bestimmung gemacht, welche innerhalb enger Fehlergrenzen richtige Werte gab

\*\* Z = ml. Aldehyd, s. Exper. Teil

Tabelle 2

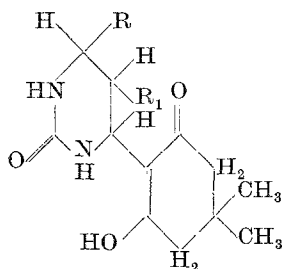


Nr.	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Ausb., % d. Th.	Summenformel*	Z**	Lösungsmittel	Schmp., °C	Anmerkung
XXXV	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	75	C <sub>18</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	15	Benzol—Cyclohexan (1:3)	161	Rhomben
XXXVI	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	79	C <sub>19</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	15	Benzol—Cyclohexan (1:3)	159	Rhomben
XXXVII	CH <sub>3</sub>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	69	C <sub>19</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	20	Cyclohexan	138	Stäbchen
XXXVIII	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	68	C <sub>2</sub> H <sub>34</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	10	Benzol—Cyclohexan (1:3)	139	Würfel
XXXIX	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3	C <sub>34</sub> H <sub>52</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>		Aceton—Cyclohexan (1:3)	199	Oktaeder

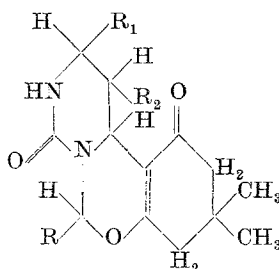
\* Jede tabellierte Verbindung gab bei der C,H- oder bei der N-Bestimmung Werte, die mit den berechneten sehr gut übereinstimmen  
 \*\* S. Exper. Teil

bei der Bildung der entsprechenden Oxadiazaoctahydrophenanthrene (VI) verursacht sein.

In Übereinstimmung mit dem oben Gesagten kann das 2-Oxo-4-äthyl-5-methyl-6-[2'-hydroxy-4',4'-dimethyl-6'-oxocyclohexen-(1')-yl]-hexahydropyrimidin (XXXIII)<sup>3</sup> bzw. das analoge 4-n-Propyl-5-äthyl-derivat (XXXIV)<sup>3</sup> mit aliphatischen Aldehyden zu 1,5-Dioxo-3-R<sub>1</sub>-4-R<sub>2</sub>-7,7-dimethyl-10-R-2,10a-diaza-9-oxa-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,9,10,10a-dodekahydrophenanthrenen (XXXV—XXXVIII), ferner XXXIV mit Benzaldehyd zum 1,5-Dioxo-3-propyl-4-äthyl-7,7-dimethyl-10-phenyl-2,10a-diazadodekahydrophenanthren (XXXIX) umgesetzt werden.



XXXIII: R=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>  
 XXXIV: R=n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, R<sub>2</sub>=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>



XXXV—XXXVIII vgl. Tab. II  
 XXXIX: R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

Die Oxadiazadodekahydrophenanthrene XXXV—XXXVIII sind infolge des —M-Effektes der CO-Gruppe in 5 so reaktionsfähig, daß die Spaltung der Acetalbindung bereits ohne Protonierung erfolgen kann; Behandlung mit wäßriger Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung in der Hitze spaltet XXXV—XXXVIII (im Gegensatz zu VI) in die Komponenten (XXXIII, XXXIV bzw. Acetaldehyd, Propionaldehyd und Butyraldehyd) auf. Das Dodekahydrophenanthren XXXIX hingegen zeigt eine auffallende Stabilität sowohl im sauren wie auch im alkalischen Bereich.

## Experimenteller Teil

### 1. 1-Oxo-2,10a-diaza-9-oxaoctahydrophenanthrene (VII—XXIV)

#### a) Allgemeine Darstellungsvorschriften zu Tab. I

Umsetzung mit aliphatischen Aldehyden:

20 g I bzw. II werden mit Z ml Aldehyd + 1,5 ml 6 n-HCl 2 Stdn. am siedenden Wasserbad (unter Rückfluß) erhitzt, mit 100 ml Wasser versetzt, mit NaHCO<sub>3</sub> neutralisiert und der Überschuß an Aldehyd durch Wasserdampfdestillation entfernt. Angerieben und umkristallisiert wird der Rückstand mit dem in der Tab. angegebenen Lösungsmittel.

Reaktion mit Phenylacetaldehyd: 15 g I werden mit 18 ml Phenylacetaldehyd, 40 ml Äthanol und 2 ml 6 n-HCl 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt und abgekühlt, wobei XVII auskristallisiert.

Reaktion mit aromatischen Aldehyden: 20 g von I bzw. II werden mit *Z* ml Aldehyd, 60 ml Äthanol und 2,5 ml 6 *n*-HCl 7 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, neutralisiert und der überschüssige Aldehyd durch Wasserdampfdestillation entfernt. Der Rückstand wird mit Methanol angerieben, dann in heißem Methanol gelöst und zur Entfernung von nicht umgesetztem I bzw. II mit *n*-NaOH versetzt. Das angefallene Produkt wird laugenfrei gewaschen und umkristallisiert.

b) *Einwirkung anderer Oxoverbindungen auf I*

a) 4 g I + 15 g Chloralhydrat + 30 ml Alkohol + 15 Tr. 6 *n*-HCl werden 5 Stdn. am siedenden Wasserbad erhitzt.

b) 4 g I + 15 ml Chloral + 15 Tr. 6 *n*-HCl werden 5 Stdn. wie unter a) behandelt.

c) 3 g I + 10 ml Salicylaldehyd (bzw. 10 ml Acetophenon oder 30 ml Aceton) + 10 Tr. 6 *n*-HCl + 10 ml Alkohol werden 5 Stdn. wie unter a) behandelt.

Jedesmal wurde nach üblicher Aufarbeitung I wieder quantitativ zurück-erhalten.

c) *Reaktion von Butyraldehyd mit III*

2 g III werden mit 15 ml Butyraldehyd und 10 Tr. 6 *n*-HCl 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Danach wird mit festem NaHCO<sub>3</sub> neutralisiert, von den Salzen abgenutscht und im Vak. eingedampft. Der Rückstand wird mit Methanol angerieben, das Kristallisat in 10proz., methanol. NaOH gelöst und XXIV a, b mit Wasser ausgefällt. Das Kristallisat wird auf Kieselgel, mit CHCl<sub>3</sub> als Laufmittel, aufgetrennt. Fraktion I: XXIV b; Fraktion II: XXIV a.

d) *Einwirkung von Butyraldehyd auf IV und V*

2 g IV oder V werden mit 20 ml Butyraldehyd und 10 Tr. 6 *n*-HCl 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Neutralisation mit festem NaHCO<sub>3</sub> und Aufarbeitung kann IV bzw. V quantitativ wieder erhalten werden.

e) *Darstellung der Monoacetate*

1 g des Octahydrophenanthrens wird mit einer Spatelspitze wasserfr. Natriumacetat in 10 ml Ac<sub>2</sub>O unter Rückfluß erhitzt, danach in 100 ml Wasser gegossen und unter öfterem Umrühren die Kristallisation des Öles abgewartet. Nach dem Trocknen des Niederschlages wird aus dem entsprechenden Lösungsmittel umkristallisiert.

Verseifung: Durch 3 stdg. Stehen bei 60° in 10proz. alkohol. NaOH.

2) *1,5-Dioxo-2,10a-diaza-9-oxa-octahydrophenanthrene XXXV—XXXIX*

a) *Allgemeine Darstellungsvorschrift zu Tab. II*

2 g XXXIII bzw. XXXIV werden mit *Z* ml Aldehyd und 8 Tr. 6 *n*-HCl 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, mit festem NaHCO<sub>3</sub> neutralisiert, von den Salzen abgenutscht und im Vak. bei 70° eingengt. Nach Anreiben mit Cyclohexan kristallisiert das Reaktionsprodukt aus.

Alkalibehandlung: 0,1 g des Dodekahydrophenanthrens (XXXV bis XXXVIII) wird in 5 ml 2 *n*-Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung 10 Min. erhitzt, wobei Lösung eintritt (Aldehydgeruch!). Nach Ansäuern mit verd. HCl werden XXXIII bzw. XXXIV erhalten.

Säurebehandlung: 0,1 g eines Dodekahydrophenanthrens wird in 5 ml 40proz. Alkohol und 10 Tr. 6 *n*-HCl 2 Stdn. unter öfterem Umschütteln stehen gelassen. Es tritt Aldehydgeruch auf; bei der Aufarbeitung werden XXXIII bzw. XXXIV erhalten.

b) *Einwirkung von Benzaldehyd auf XXXIV*

3 g XXXIV werden mit 10 g Benzaldehyd und einer Spatelspitze Oxalsäure 2 Stdn. auf 150° erhitzt, mit NaHCO<sub>3</sub> neutralisiert, im Vak. eingedampft, der Rückstand in wenig CHCl<sub>3</sub> aufgenommen und mittels Säulenchromatographie aufgetrennt.

3) *2-Thiono-4,6-dimethyl-6-(2'-hydroxy-3',5'-dimethylphenyl)-hexahydropyrimidin (V)*

5 g 2-Thiono-4,6-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin werden mit 20 ml 2,4-Xylenol, 20 ml alkohol. HCl und 5 ml konz. HCl 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, wasserdampfdestilliert, mit NaHCO<sub>3</sub> neutralisiert und das anfallende Rohprodukt mit Methanol angerieben. Stäbchen aus Alkohol. Schmp. 260°; Ausb. 32%.

C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Ber. C 63,60, H 7,63, N 10,60.  
Gef. C 63,68, H 7,57, N 10,46.

4) *2-Oxo-3-methyl-6-phenyl-6-(2'-hydroxy-3',5'-dimethylphenyl)-hexahydropyrimidin (IV)*

Analog V aus dem 2-Oxo-3-methyl-6-phenyltetrahydropyrimidin. Tafeln aus Alkohol vom Schmp. 252°.

C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Ber. C 73,52, H 7,14. Gef. C 73,39, H 7,00.

5) *2-Oxo-4,6-dimethyl-6-(2'-hydroxy-3',5'-dimethylphenyl)-hexahydropyrimidin (III)*

Analog V aus dem 2-Oxo-4,6-dimethyl-5-acetyltetrahydropyrimidin. Stäbchen aus 50proz. Alkohol. Schmp. 236°.

C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Ber. C 67,71, H 8,12. Gef. C 67,94, H 8,19.