

## Über Heterocyclen, 13. Mitt.:

Zur Struktur der Spiro-(2-oxo- bzw.  
2-thionohexahydropyrimidin-4,2'-chromane)

Von

**G. Zigeuner** und **R. Swoboda**

Aus der Lehrkanzel für Pharmazeutische Chemie der Universität Graz

(Eingelangt am 29. Juni 1966)

Die Struktur der Spiro-(2-oxo- bzw. 2-thionohexahydropyrimidin-4,2'-chromane) wird durch Synthese gesichert.

The structure of spiro-2-oxohexahydropyrimidine-4,2'-chromanes and spiro-2-thionohexahydropyrimidine-4,2'-chromanes is proved by synthesis.

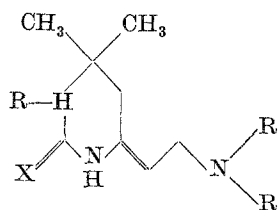
Wie schon kurz erwähnt wurde<sup>1</sup>, gehen *Mannich'sche* Basen (**1**) beim Verschmelzen mit 2,4-Xylenol in Spiro-(2-oxo- bzw. -2-thionohexahydropyrimidin-4,2'-chromane) (**2**, **3**, **4**) über. Die vorliegende Arbeit befaßt sich nun mit dem Strukturbeweis von **2—4**.

Aus dem 2-Methoxymethoxy-3,5-dimethylbenzaldehyd **5** und dem 2-Oxo-4,4,6-trimethyl- bzw. 3,4,4,6-tetramethyltetrahydropyrimidin können im alkal. Medium die 2-Oxo-6-2'-methoxymethoxystyryltetrahydropyrimidine **7**, **8**<sup>2</sup> und aus diesen durch Hydrierung die 6-2'-Methoxymethoxyphenyläthyltetrahydropyrimidine **10**, **11** erhalten werden, die bei Behandlung mit verd. Mineralsäure in die Spiroverbindungen **2**, **3** übergehen.

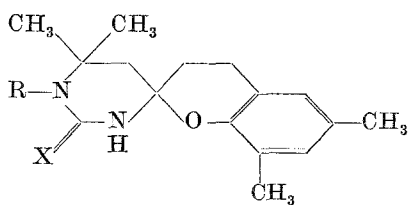
**7** gibt bei Hydrierung unter energischeren Bedingungen das 6-2'-Methoxymethoxyphenyläthylhexahydropyrimidin **13**, welches über die Hydroxyverbindung **14** in das Methoxyderivat **15** umgewandelt werden kann. **15** entsteht andererseits bei Hydrierung des 2-Oxo-6-(2'-methoxystyryl)-tetrahydropyrimidins **9**, sowie über die 2-Methoxyzimtsäure **16** und die 2-Methoxyphenylpropionsäure **17**, deren Säurechlorid **18** nach

<sup>1</sup> G. Zigeuner, W. Adam und W. Galatik, Mh. Chem. **97**, 52 (1966), vgl. auch Dissertation W. Adam, Univ. Graz, 1964.

<sup>2</sup> Zur Struktur analoger Styrylkörper, vgl. G. Zigeuner, E. Fuchs und W. Galatik, Mh. Chem. **97**, 43 (1966).



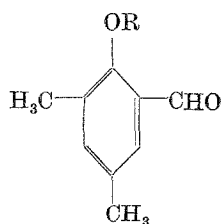
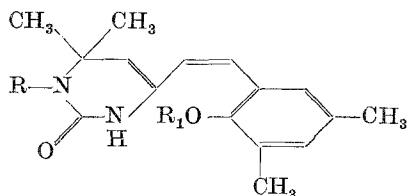
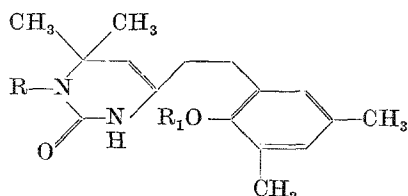
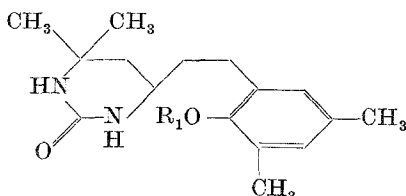
1



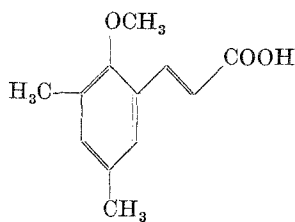
2: R = H, X = O

3: R = CH<sub>3</sub>, X = O

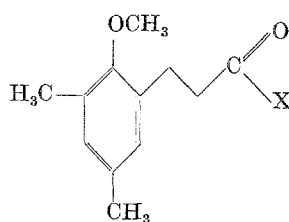
4: R = H, X = S

5: R = CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>6: R = CH<sub>3</sub>7: R = H, R<sub>1</sub> = CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>8: R = CH<sub>3</sub>, R<sub>1</sub> = CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>9: R = H, R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>10: R = H, R<sub>1</sub> = CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>11: R = CH<sub>3</sub>, R<sub>1</sub> = CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>12: R = H, R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>13: R<sub>1</sub> = CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>

14: R = H

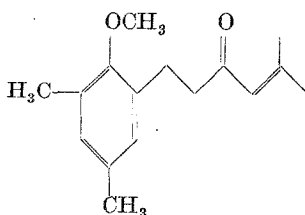
15: R = CH<sub>3</sub>

16



17: X = OH

18: X = Cl



19

der von *Colonge* und *Chambion*<sup>3</sup> beschriebenen Methode mit Isobuten zum 1-(2'-Methoxy-3',5'-dimethylphenyl)-5-methylhexen-(4)-on-(3) (**19**) reagiert. **19** wird mit Harnstoff zum Tetrahydropyrimidin **12** umgesetzt und dieses zu **15** hydriert.

Die Struktur der Thionverbindung **4** geht aus der Überführung in **2** mittels H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> hervor. Wider Erwarten verhalten sich die Spiroverbindungen **2—4** gegenüber Phenolen im sauren Medium indifferent.

### Experimenteller Teil

1. *Spiro-[(2-oxo-6,6-dimethylhexahydropyrimidin)-4,2'-(6',8'-dimethylchroman)] (2)*<sup>4</sup>

a) *2-Methoxymethoxy-3,5-dimethylbenzaldehyd (5)*

Zu einer Aufschlammung der aus 22,7 g NaOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> und 15 g 2-Hydroxy-3,5-dimethylbenzaldehyd gewonnen Na-Verbindung in 100 ml Toluol werden tropfenweise unter Kühlung und Rühren 26,7 g Chlormethyläther zugegeben, 5 Stdn. geschüttelt, anschließend nicht umgesetzter Hydroxybenzaldehyd mit 5proz. wäflr. NaOH entfernt und nach Trocknen und Verdampfen des Toluols **5** durch Destillation gereinigt; Sdp.<sub>13</sub> 152°, Ausb. 35 g.

C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>. Ber. C 68,02, H 7,26. Gef. C 68,21, H 7,13.

b) *2-Oxo-4,4-dimethyl-6-(2'-methoxymethoxy-3',5'-dimethylstyryl)-tetrahydropyrimidin (7)*

1 g 2-Oxo-4,4,6-trimethyltetrahydropyrimidin gibt nach 24stdg. Stehen mit 1,4 g **5** und 1 g KOH in 10 ml Äthanol und 2 ml H<sub>2</sub>O bei 50° Kristalle von **7**. Stäbchen aus Butanol, Schmp. 188°, Ausb. 1,8 g.

C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Ber. C 68,33, H 7,65, N 8,86.  
Gef. C 68,51, H 7,44, N 8,67.

c) *2-Oxo-4,4-dimethyl-6-(β-2'-methoxymethoxy-3',5'-dimethylphenyläthyl)-tetrahydropyrimidin (10)*

2 g **7** werden in 50 ml Eisessig mit Raney-Ni bis zur Beendigung der H<sub>2</sub>-Aufnahme geschüttelt, vom Katalysator abfiltriert und die Lösung nach Zusatz von 200 ml Wasser 12 Stdn. stehen gelassen, wobei **10** auskristallisiert. Stäbchen aus 70proz. Äthanol, Schmp. 158°, Ausb. 1,3 g.

C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Ber. C 67,90, H 8,23, N 8,80.  
Gef. C 67,97, H 8,12, N 8,76.

d) *Spiro-[(2-oxo-6,6-dimethylhexahydropyrimidin)-4,2'-(6',8'-dimethylchroman)] (2)*

Man läßt 1 g **10** in 10 ml Äthanol mit 2 ml alkohol. HCl und 0,5 ml H<sub>2</sub>O 12 Stdn. bei 20° stehen; beim Durchreiben fällt **2** kristallin an. Stäbchen aus Äthanol, Schmp. 212°, Ausb. 0,5 g.

<sup>3</sup> *J. Colonge* und *J. Chambion*, Bull. Soc. Chim. France **1947**, 14, 1006.

<sup>4</sup> Darstellung von **2** und **4** aus den entsprechenden *Mannich*-basen: *G. Zigeuner*, *W. Adam*, *W. Galatik* und *H. Weichsel*, 19. Mitt. d. Reihe, in Vorbereitung; vgl. Dissertation *W. Adam*, Univ. Graz, 1964.

**2** ist laugenunlöslich und gegen  $\text{KMnO}_4$  in Eisessig beständig, nach Mischschmp. und IR-Spektrum mit einem aus der entsprechenden *Mannichbase* (**1**) mit 2,4-Xylenol erhaltenen Produkt **2**<sup>4</sup> identisch.

$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ . Ber. C 70,04, H 8,08, N 10,21.  
Gef. C 69,88, H 7,91, N 10,36.

e) 1 g **4**<sup>4</sup> wird in 10 ml Alkohol portionsweise mit 10 ml 30proz.  $\text{H}_2\text{O}_2$  versetzt und die Lösung mit verd. NaOH alkalisch gehalten; nach  $\frac{1}{2}$ stdg. Erhitzen auf dem Wasserbad und Abkühlen kristallisiert **2** aus. Stäbchen; Schmp. und Mischschmp. mit d) 212°, Ausb. 0,5 g.

$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ . Gef. C 70,14, H 8,01.

2. *Spiro-[(2-oxo-1,6,6-trimethylhexahydropyrimidin)-4,2'-(6',8'-dimethylchroman)]* (**3**)

a) *2-Oxo-3,4,4-trimethyl-6-(2'-methoxymethoxy-3',5'-dimethylstyryl)-tetrahydropyrimidin* (**8**)

Bei Behandlung von 1 g 2-Oxo-3,4,4,6-tetramethyltetrahydropyrimidin mit 1,3 g **5** analog 1 b) entsteht **8**.

Balken aus Cyclohexan—Äthanol; Ausb. 1,7 g, Schmp. 172°.

$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$ . Ber. C 69,06, H 7,93, N 8,48.  
Gef. C 69,29, H 7,96, N 8,30.

b) *2-Oxo-3,4,4-trimethyl-6-(β-2'-methoxymethoxy-3',5'-dimethylphenyläthyl)-tetrahydropyrimidin* (**11**)

1 g **8** wird analog 1 c) hydriert. Stäbchen aus Petroläther (*P.Ä.*). Schmp. 99°. Ausb. 0,5 g.

$\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$ . Ber. C 68,64, H 8,49, N 8,43.  
Gef. C 68,73, H 8,50, N 8,60.

c) *Spiro-[(2-oxo-1,6,6-trimethylhexahydropyrimidin) 4,2'-(6',8'-dimethylchroman)]* (**3**)

Umsetzung von 1,7 g **11** analog 1 d) gibt 1,3 g **3**. Nadeln aus Äthanol; Schmp. und Mischschmp. mit einem aus **1** erhaltenen Produkt **3**<sup>1</sup>: 221°.

**3** ist laugenunlöslich,  $\text{KMnO}_4$  in Eisessig wird nicht entfärbt.

$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ . Ber. C 70,80, H 8,38, N 9,71.  
Gef. C 70,98, H 8,43, N 9,59.

3. *2-Oxo-4,4-dimethyl-6-(β-2'-methoxy-3',5'-dimethylphenyläthyl)-hexahydropyrimidin* (**15**)

A: aus **7**.

a) *2-Oxo-4,4-dimethyl-6-(β-2'-methoxymethoxy-3',5'-dimethylphenyläthyl)-hexahydropyrimidin* (**13**)

Man schüttelt 1 g **7** in 30 ml Tetrahydrofuran mit Raney-Ni unter 50 at  $\text{H}_2$  7 Stdn. bei 60° und arbeitet auf. Nadeln aus Cyclohexan; Schmp. 129°, Ausb. 0,9 g.

$\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$ . Ber. C 67,46, H 8,82, N 8,74.  
Gef. C 67,66, H 8,86, N 8,78.

- b) *2-Oxo-4,4-dimethyl-6-(β-2'-hydroxy-3',5'-dimethylphenyläthyl)-hexahydropyrimidin (14)*

0,5 g **13** geben wie sub 1 d) 0,3 g **14** vom Schmp. 143°; Stäbchen aus *P.Ä./Cyclohexan*.

$C_{16}H_{24}N_2O_2$ . Ber. C 69,52, H 8,77, N 10,14.  
Gef. C 69,62, H 8,65, N 9,85.

- c) *2-Oxo-4,4-dimethyl-6-(β-2'-methoxy-3',5'-dimethylphenyläthyl)-hexahydropyrimidin (15)*

Zu einer Lösung von 0,2 g NaOH in 15 ml absol.  $CH_3OH$  wird 1 g **14**, in 5 ml absol. Methanol gelöst, hinzugegeben, der Ansatz mit 1,6 g  $CH_3J$  1 Stde. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt, das  $CH_3OH$  im Vak. abgedampft und der Rückstand mit 10proz. wäbr. NaOH durchgerieben, wobei **15** kristallin anfällt. Stäbchen aus Cyclohexan/Benzol 2:1, Schmp. 192°, Ausb. 0,5 g.

$C_{17}H_{26}N_2O_2$ . Ber. C 70,29, H 9,04, N 9,65.  
Gef. C 70,53, H 9,01, N 9,55.

B: Aus **9**.

- a) *2-Methoxy-3,5-dimethylbenzaldehyd (6)*

Man setzt 120 g 2-Hydroxy-3,5-dimethylbenzaldehyd in einer Lösung von 33 g NaOH in 350 ml Wasser mit 101 g Dimethylsulfat in der üblichen Weise um und arbeite auf. Ausb. 100 g, Sdp.<sub>11</sub> 121°.

$C_{10}H_{12}O_2$ . Ber. C 73,14, H 7,36. Gef. C 73,23, H 7,42.

- b) *2-Oxo-4,4-dimethyl-6-(2'-methoxy-3',5',dimethylstyryl)-tetrahydropyrimidin (9)*

1 g 2-Oxo-4,4,6-trimethyltetrahydropyrimidin wird mit 1,3 g **6** analog 1 b) behandelt. Stäbchen aus Äthanol, Schmp. 215°, Ausb. 1,6 g.

$C_{17}H_{22}N_2O_2$ . Ber. C 71,29, H 7,76, N 9,78.  
Gef. C 71,48, H 7,85, N 9,81.

- c) *2-Oxo-4,4-dimethyl-6-(β-2'-methoxy-3',5'-dimethylphenyläthyl)-hexahydropyrimidin (15)*

Hydrierung von 1 g **9** wie sub 3 A a) gibt 0,7 g **15**. Stäbchen aus Cyclohexan—Benzol 2:1. Schmp. und Mischschmp. mit **15** nach 3 A c) 192°.

$C_{17}H_{26}N_2O_2$ . Gef. C 70,37, H 8,88.

C: aus **16**.

- a) *2-Methoxy-3,5-dimethylzimtsäure (16)*

Man erhitzt 100 g **6** mit 125 ml Malonsäure, 200 ml Pyridin und 5 ml Piperidin 3 Stdn. zunächst am Wasserbad und dann ½ Stde. zum Sieden, engt im Vak. ein, wobei Kristallisation eintritt. Farblose Nadeln aus Äthanol, Schmp. 176°; Ausb. 105 g.

$C_{12}H_{14}O_3$ . Ber. C 69,88, H 6,84, Gef. C 70,02, H 7,04.

b)  $\beta$ -(2'-Methoxy-3',5'-dimethylphenyl)-propionsäure (17)

95 g **16** werden mit 20 g NaOH in 400 ml H<sub>2</sub>O gelöst und mit Raney-Ni unter Normaldruck hydriert. Spieße aus P $\ddot{A}$ , Schmp. 77°; Ausb. 90 g.

C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>. Ber. C 69,20, H 7,75. Gef. C 69,33, H 7,89.

c)  $\beta$ -(2'-Methoxy-3',5'-dimethylphenyl)-propionsäurechlorid (18)

80 g **17** werden in 60 ml Benzol mit 74 g SOCl<sub>2</sub> und 3 Tropfen Pyridin bis zur Beendigung der HCl-Entwicklung vorsichtig erwärmt, hierauf das überschüssige SOCl<sub>2</sub> und das Benzol im Vak. abgezogen und der Rückstand destilliert. Sdp.<sub>11</sub> 148°,  $n_D^{20}$  1,5217, Ausb. 77 g.

C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>ClO<sub>2</sub>. Ber. Cl 15,64. Gef. Cl 15,57.

## d) 1-(2'-Methoxy-3',5'-dimethylphenyl)-5-methylhexen-(4)-on-(3) (19)

In einem Druckgefäß, in welchem sich eine zugeschmolzene Phiole mit 5 g wasserfr. SnCl<sub>4</sub> befindet, werden 50 g Isobutylen durch Kühlung verflüssigt, hierauf 77 g **18** zugegeben, der Ansatz nach intensivem Schütteln auf -10° abgekühlt und 12 Stdn. stehen gelassen. Die Aufarbeitung erfolgt durch Ausziehen mit Äther, zweimaliges Ausschütteln mit 200 ml 15proz. HCl und Behandlung mit 20proz. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung. Nach Trocknen und Vertreiben des Äthers wird mit 50 g Dimethylanilin  $\frac{1}{2}$  Stde. auf 160° erhitzt, in Äther aufgenommen, das Dimethylanilin mit 15proz. HCl entfernt, mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und nach Abdampfen des Äthers vakuumdestilliert. Sdp.<sub>7</sub> 177°,  $n_D^{20}$  1,5251; Ausb. 24 g.

C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>. Ber. C 78,01, H 9,00. Gef. C 78,18, H 9,18.

Dinitrophenylhydrazon: Schmp. 110°.

C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>. Ber. C 61,95, H 6,15, N 13,14.

Gef. C 62,23, H 6,27, N 13,22.

e) 2-Oxo-4,4-dimethyl-6-( $\beta$ -2'-methoxy-3',5'-dimethylphenyläthyl)-tetrahydropyrimidin (12)

3 g **19** geben mit 3 g Harnstoff, 13 ml Äthanol und 2 ml konz. HCl nach 12 stdg. Stehen 2 g **12**. Stäbchen aus Butanol, Schmp. 207°.

C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Ber. C 70,80, H 8,39, N 9,72.

Gef. C 70,97, H 8,39, N 9,53.

f) 2-Oxo-4,4-dimethyl-6-( $\beta$ -2'-methoxy-3',5'-dimethylphenyläthyl)-hexahydropyrimidin (15)

Hydrierung von 0,5 g **12** erfolgt analog 3 A a). Stäbchen aus Cyclohexan—Benzol 2:1. Schmp. und Mischschmp. mit 3 A c), 3 B c) 192°; Ausb. 0,4 g.

C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Ber. C 70,31, H 9,02, N 9,65.

Gef. C 70,42, H 9,09, N 9,57.