

Über Heterocyclen, 5. Mitt.:*

1-Oxo-2,10a-diaza-9-oxaoctahydrophenanthrene

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-oxaoctahydrophenanthrene bzw. 1,5-Dioxo-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-oxaoctahydrophenanthrenes and 1,5-dioxo-2,10a-diaza-9-oxa-dodekahydrophenanthrenes respectively. The influence of various substituents on this reaction has been studied.

In mehreren Mitteilungen¹⁻⁴ wurde gezeigt, daß 2-Oxo-6-(2'-hydroxyphenyl)hexahydropyrimidine (I oder II) mit Acetaldehyd im sauren Medium zu 1-Oxo-2,10a-diaza-9-oxaoctahydrophenanthrenen (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.

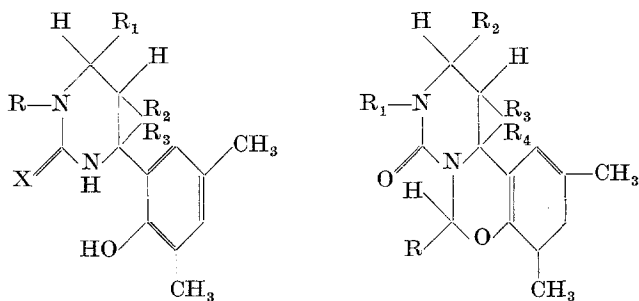
¹ G. Zigeuner, E. A. Gardziella und G. Bach, Mh. Chem. **92**, 31 (1961).

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

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

⁴ 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-oxaocctahydrophenanthrenen 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-oxaocctahydrophenanthrene (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 Oxadiazaocctahydrophenanthrenen (VI) ein.



- I : $R=R_2=R_3=H$, $R_1=CH_3$, $X=O$
 II : $R=R_3=H$, $R_1=nC_3H_7$, $R_2=C_2H_5$, $X=O$
 III : $R=R_2=H$, $R_1=R_3=CH_3$, $X=O$
 IV : $R=CH_3$, $R_1=R_2=H$, $R_3=C_6H_5$, $X=O$
 V : $R=R_2=H$, $R_1=R_3=CH_3$, $X=S$
 VI : $R=R_2=CH_3$, $R_1=R_3=R_4=H$

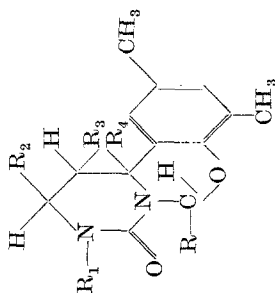
VII—XXIV vgl. Tab. I

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 Oxadiazaocctahydrophenanthrenen 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 Oxadiazaocctahydrophenanthrenen 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

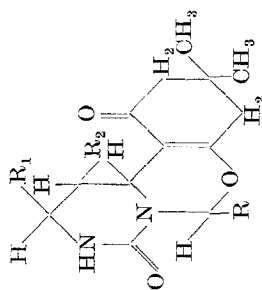


Nr.	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Ausb., % d. Th.	Summenformel*	Z**	Lösungsm.	Schmp., °C	Anmerkung
VII	CH ₃	COCH ₃	CH ₃	H	H		C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₃	150	Petroläther	127	Stäbchen
VIII	C ₂ H ₅	H	CH ₃	H	H	86	C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O ₂		Methanol	197	Stäbchen
LX	C ₂ H ₅	COCH ₃	CH ₃	H	H		C ₁₈ H ₂₄ N ₂ O ₃	130	Petroläther	119	Stäbchen
X	nC ₃ H ₇	H	CH ₃	H	H	82	C ₁₇ H ₂₄ N ₂ O ₂		Methanol	190	Stäbchen
XI	nC ₃ H ₇	COCH ₃	CH ₃	H	H		C ₁₉ H ₂₆ N ₂ O ₃	50	Petroläther	95	Stäbchen
XII	nC ₄ H ₉	H	CH ₃	H	H	90	C ₁₈ H ₂₆ N ₂ O ₂	50	Methanol	181	Stäbchen
XIII	iC ₄ H ₉	H	CH ₃	H	H	90	C ₁₈ H ₂₆ N ₂ O ₂	30	Methanol	186	Stäbchen
XIV	nC ₅ H ₁₁	H	CH ₃	H	H	87	C ₁₉ H ₂₈ N ₂ O ₂	30	Methanol	157	Stäbchen
XV	iC ₅ H ₁₁	H	CH ₃	H	H	87	C ₁₉ H ₂₈ N ₂ O ₂	30	Methanol	171	Stäbchen
XVI	nC ₆ H ₁₃	H	CH ₃	H	H	89	C ₂₀ H ₃₀ N ₂ O ₂	40	Methanol	155	Stäbchen
XVII	C ₆ H ₅ -CH ₂	H	CH ₃	H	H	61	C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₂		Alkohol	207	Stäbchen
XVIII	C ₆ H ₅	H	CH ₃	H	H	43	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₂	80	Alkohol	242	Stäbchen
XIX	C ₆ H ₅	COCH ₃	CH ₃	H	H		C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₃	120	CCl ₄ + Petroläther	197	Stäbchen
XX	C ₄ H ₃ O	H	CH ₃	H	H	10	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₃		Alkohol	187	Stäbchen
XXI	C ₄ H ₃ O	COCH ₃	CH ₃	H	H		C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₄	130	Petroläther	127	Stäbchen
XXII	nC ₃ H ₇	H	nC ₃ H ₇	H	H	78	C ₂₁ H ₃₂ N ₂ O ₂		Methanol	144	derbe Kristalle
XXIII	C ₆ H ₅	H	nC ₃ H ₇	C ₂ H ₅	H	47	C ₂₄ H ₃₀ N ₂ O ₂	80	Methanol	208	derbe Kristalle
XXIVa	nC ₃ H ₇	H	CH ₃	H	CH ₃	8	C ₁₈ H ₂₆ N ₂ O ₂		Methanol	191	Quader
XXIVb	nC ₃ H ₇	H	CH ₃	H	CH ₃	8	C ₁₈ H ₂₆ N ₂ O ₂		Cyclohexan-Petroläther	142	Stäbchen

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

** Z = m. Aldehyd, s. Exper. Teil

Tabelle 2



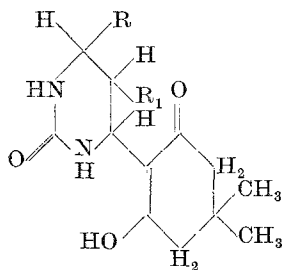
Nr.	R	R ₁	R ₂	Ausb., % d. Th.	Summenformel *	Z **	Lösungsmittel	Schmp., °C	Anmerkung
XXXV	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	75	C ₁₈ H ₂₈ N ₂ O ₃	15	Benzol—Cyclohexan (1:3)	161	Rhomben
XXXVI	n-C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	CH ₃	79	C ₁₉ H ₃₀ N ₂ O ₃	15	Benzol—Cyclohexan (1:3)	159	Rhomben
XXXVII	CH ₃	n-C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	69	C ₁₉ H ₃₀ N ₂ O ₃	20	Cyclohexan	138	Stäbchen
XXXVIII	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	68	C ₂₁ H ₃₄ N ₂ O ₃	10	Benzol—Cyclohexan (1:3)	139	Würfel
XXXIX	C ₆ H ₅	n-C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	3	C ₂₄ H ₃₂ N ₂ O ₃		Aceton—Cyclohexan (1:3)	199	Oктаeder

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

** S. Exper. Teil

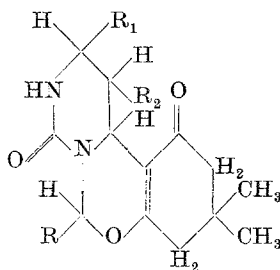
bei der Bildung der entsprechenden Oxadiazaoctahydrophenanthrene (VI) verursacht sein.

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)³ bzw. das analoge 4-n-Propyl-5-äthyl-derivat (XXXIV)³ mit aliphatischen Aldehyden zu 1,5-Dioxo-3-R₁-4-R₂-7,7-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 = C₂H₅, R₁ = CH₃

XXXIV: R = n-C₃H₇, R₂ = C₂H₅



XXXV—XXXVIII vgl. Tab. II

XXXIX: R = C₆H₅

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 Na₂CO₃-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. 1

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 NaHCO₃ 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 NaHCO₃ neutralisiert, von den Salzen abgenutscht und im Vak. eingedampft. Der Rückstand wird mit Methanol angerieben, das Kristallinat in 10proz., methanol. NaOH gelöst und XXIV a, b mit Wasser ausgefällt. Das Kristallinat wird auf Kieselgel, mit CHCl₃ 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 NaHCO₃ 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 Ac₂O 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-oxaoctahydrophenanthrene 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 NaHCO₃ neutralisiert, von den Salzen abgenutscht und im Vak. bei 70° eingeeengt. Nach Anreiben mit Cyclohexan kristallisiert das Reaktionsprodukt aus.

Alkalibehandlung: 0,1 g des Dodekahydrophenanthrens (XXXV bis XXXVIII) wird in 5 ml 2 *n*-Na₂CO₃-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 NaHCO₃ neutralisiert, im Vak. eingedampft, der Rückstand in wenig CHCl₃ 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 NaHCO₃ neutralisiert und das anfallende Rohprodukt mit Methanol angerieben. Stäbchen aus Alkohol. Schmp. 260°; Ausb. 32%.

C₁₄H₂₀N₂OS. 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°.

C₁₉H₂₂N₂O₂. 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°.

C₁₄H₂₀N₂O₂. Ber. C 67,71, H 8,12. Gef. C 67,94, H 8,19.