

HORST BAGANZ, LOTHAR DOMASCHKE und GUNTHER KIRCHNER

Di- α -halogenäther, V¹⁾

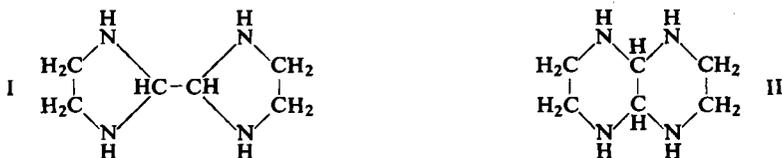
Ringschlußreaktionen des 1.2-Dichlor-1.2-diäthoxy-äthans mit Diaminen

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität Berlin-Charlottenburg

(Eingegangen am 24. April 1961)

1.2-Dichlor-1.2-diäthoxy-äthan ergab bei der Umsetzung mit Äthylendiamin und heterocyclischen *o*-Diaminen ein bicyclisches Ringsystem, dem das „Naphthpiperazin“ zu Grunde liegt. Das unterschiedliche Verhalten der hier angewandten Diamine zum *o*-Phenylendiamin wird diskutiert.

In einer früheren Arbeit²⁾ wurde gezeigt, daß 1.2-Dichlor-1.2-diäthoxy-äthan mit *o*-Phenylendiamin unter Ringschlußreaktion zum 2-Diäthoxymethyl-benzimidazol reagiert. Auf Grund dieses Ergebnisses wurden nunmehr Äthylendiamin und heterocyclische *o*-Diamine mit dem Di- α -halogenäther zur Reaktion gebracht. Im Gegensatz zum relativ schwächer basischen *o*-Phenylendiamin, das bei der Reaktion mit einem Di- α -halogenäther ein monocyclisches Ringsystem ausbildet, entsteht mit dem stark basischen Äthylendiamin ein gesättigtes bicyclisches System. Der Ringschluß kann dabei, wie nachstehend näher beschrieben, zu einem 2.2'-Bis-imidazolidin (I) oder einem sog. „Naphthpiperazin“³⁾ (II) führen.



Chemisch unterscheiden sich derartige Verbindungen nicht; bei der Hydrolyse geben sie stets Glyoxal und die Ringschlußkomponente. Ihre Konstitution kann daher zunächst nur durch Vergleich mit ähnlichen Verbindungen wahrscheinlich gemacht werden. Die mit Äthylendiamin erhaltene Base $C_6H_{14}N_4$ besitzt im Gegensatz zu den nicht substituierten Imidazolidinen, die bisher nur im Falle des 2-Methyl-imidazolidins⁴⁾ erhalten wurden, eine relativ große Beständigkeit. Die Verbindung läßt sich unter milden Bedingungen aus Äthanol umkristallisieren und im Hochvakuum sublimieren. Im Gegensatz dazu ist das 2-Methyl-imidazolidin unbeständig und steht nach Ausweis des IR-Spektrums im Gleichgewicht mit seiner offenkettigen Form, einer

1) IV. Mitteil.: H. BAGANZ und R. MÜLLER, Chem. Ber. **94**, 2132 [1961].

2) H. BAGANZ und J. PFLUG, Chem. Ber. **89**, 689 [1956].

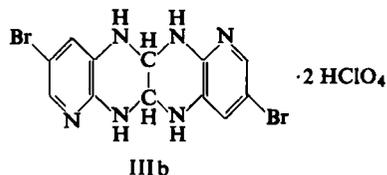
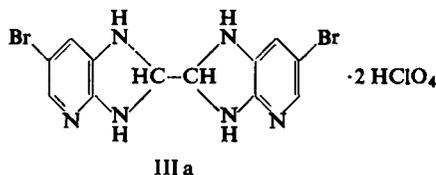
3) Vgl. dazu H. STETTER, Chem. Ber. **86**, 69 [1953].

4) W. H. WATANABE, J. Amer. chem. Soc. **79**, 2833 [1957].

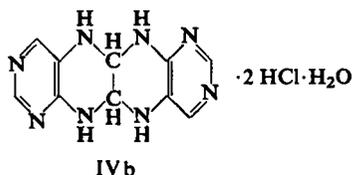
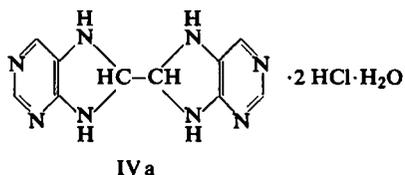
Schiffschen Base des Acetaldehyds. Der bicyclischen Verbindung fehlt im IR-Spektrum aber die dafür charakteristische Bande bei 1670/cm. Von einer Verbindung mit der Konstitution II dürfte jedoch, wie auch STETTER³⁾ beim 9.10-Dimethylderivat gezeigt hat, eine größere Beständigkeit zu erwarten sein.

Während das Fünf- oder Sechsringsproblem der neuen Heterocyclenbase nur durch röntgenographische Untersuchungen, ähnlich wie beim „Naphthdioxan“⁽⁵⁾ gelöst werden kann, konnte die Einheitlichkeit des Präparates gesichert werden. Die gereinigte Verbindung ist papierchromatographisch nicht auftrennbar. Die als „Naphthpiperazin“ anzusprechende Verbindung liefert mit den entsprechenden Reagenzien ferner stets nur *eine* Tetraacetyl- und *eine* Tetracarbamyl-Verbindung. Phenylsenföl liefert hingegen nur eine Dithiocarbamyl-Verbindung. Mit alkoholischer Salzsäure erhält man in der Kälte das Tetrahydrochlorid.

Die heterocyclischen *o*-Diamine nehmen in bezug auf ihre Basizität eine Mittelstellung zwischen dem Äthylendiamin und *o*-Phenylendiamin ein. Im 2.3-Diamino-5-brom-pyridin und 4.5-Diamino-pyrimidin ist die Basizität der zueinander *o*-ständigen Aminogruppen auf Grund der Mesomeriemöglichkeit mit dem Kern verschieden; die β -ständige Aminogruppe ist stärker basisch als die in α -Stellung. 2.3-Diamino-5-brom-pyridin reagierte mit 1.2-Dichlor-1.2-diäthoxy-äthan in Dioxan bereits bei Raumtemperatur. Aus dem Reaktionsgemisch ließ sich ein Perchlorat $C_{12}H_{10}N_6Br_2 \cdot 2 HClO_4$ (III) isolieren, dem die Konstitution IIIa oder IIIb zugeordnet werden kann.



Bei der Umsetzung von 4.5-Diamino-pyrimidin mit dem Dichloräther in Dioxan/Äthanol wurde das Hydrochlorid $C_{10}H_{10}N_6 \cdot 2HCl \cdot H_2O$ (IV) erhalten, dem die Formeln IVa oder IVb zugeordnet werden können. Durch Zugabe von Natronlauge wurden die freien Basen erhalten^{*)}.

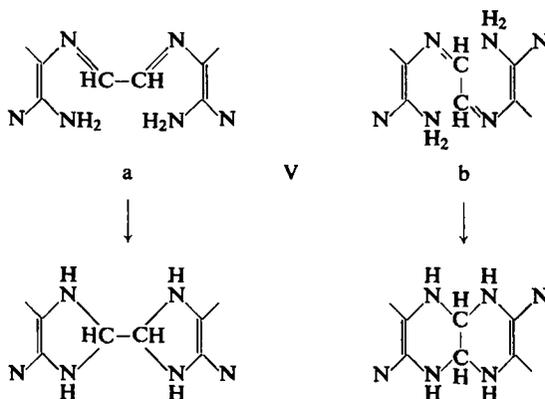


Wie beim Äthylendiamin haben also hier ebenfalls 2 Moll. Diamin mit 1 Mol. 1.2-Dichlor-1.2-diäthoxy-äthan reagiert. Auf Grund der unterschiedlichen Basizität der beiden Aminogruppen werden wahrscheinlich zunächst die beiden Chloratome

⁵⁾ M. DANÖ, S. FURBERG und O. HASSEL, Acta chem. scand. 4, 1548 [1950].

^{*)} Anm. b. d. Korr.: Während der Drucklegung wurde von H. G. MAUTNER (J. org. Chemistry 26, 1914 [1961]) die Verbindung IVa beschrieben, ohne die Möglichkeit der Konstitution IVb zu diskutieren.

im 1.2-Dichlor-1.2-diäthoxy-äthan mit je einer β -ständigen Aminogruppe zum Intermediärprodukt V reagieren und dieses sich dann zu einem Fünf- bzw. Sechsring cyclisieren.



Die Basen III und IV sind in ihren Eigenschaften weitgehend ähnlich. Die IR-Spektren zeigen, daß der Pyridin- bzw. Pyrimidinring erhalten geblieben ist. Auch hier werden keine Absorptionen im Bereich von 1640–1690/cm festgestellt und darüber hinaus sind die Deformationsschwingungen für primäre Aminogruppen verschwunden.

Wir danken der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT, dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE sowie der GESELLSCHAFT VON FREUNDEN DER TECHNISCHEN UNIVERSITÄT BERLIN-CHARLOTTENBURG für die Unterstützung dieser Arbeit. Ferner gilt unser Dank der BADISCHE ANILIN- & SODA-FABRIK AG und den FARBENFABRIKEN BAYER für freundliche Überlassung von Chemikalien.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Reaktionen von 1.2-Dichlor-1.2-diäthoxy-äthan

1. Mit Äthylendiamin: 46.7 g (0.25 Mol) 1.2-Dichlor-1.2-diäthoxy-äthan ließ man unter Rühren und Eiskühlung einer Lösung von 45 g (0.75 Mol) wasserfreiem Äthylendiamin in 300 ccm absol. Äthanol zutropfen. Nach kurzer Zeit entstand ein reichlicher Niederschlag von Äthylendiamin-hydrochlorid. Anschließend wurde 1 Stde. bei Raumtemperatur weiter gerührt und dann bei ca. 40–50° das Äthylendiamin-hydrochlorid abfiltriert und die alkohol. Lösung i. Vak. unter Erwärmen mit einem Wasserbad (ca. 50°) eingeeengt. Dabei fiel das Naphthpiperazin (II) in seidenglänzenden feinen Kristallen aus. Schmp. des Rohproduktes 165–170°, Ausb. 6.5 g (18.4% d. Th.); Schmp. 195° (aus Äthanol); löslich in Äthanol und Wasser.

$C_6H_{14}N_4$ (142.2) Ber. C 50.67 H 9.92 N 39.40 Gef. C 51.01 H 9.77 N 39.46

Die Ausbeute läßt sich durch vorsichtiges Einengen der alkohol. Mutterlauge i. Vak. bis auf ca. 12 g (34% d. Th.) steigern. (Diese, teilweise zunächst als Hydrochlorid anfallenden Fraktionen, wurden mit Hilfe eines Ionenaustauschers, Lewatit MN gereinigt.) Als Nebenprodukt entsteht Glyoxal-tetraäthylacetal, Sdp.₁₂ 85–85.5°; n_D^{20} 1.4039 (Lit.⁶⁾; Sdp.₁₃ 84–87°,

⁶⁾ H. BAGANZ und L. DOMASCHKE, Chem. Ber. 91, 2407 [1958].

n_D^{25} 1.4058) in wechselnden Mengen (5–6 g). Im Bereich von 105–115°/13 Torr höhersiedende stickstoffhaltige Verbindungen konnten wegen augenscheinlicher stetiger Substanzveränderung und Zersetzung bei der Destillation nicht näher untersucht werden.

Mit einer salzsauren Lösung von 2,4-Dinitrophenylhydrazin erhält man beim gelinden Erwärmen *Glyoxal-bis-2,4-dinitrophenylhydrazon*, Schmp. 312° (aus Nitrobenzol).

Die Verbindung bildet Salze mit Salzsäure, Schwefelsäure und Pikrinsäure.

Papierchromatographische Untersuchungen: Die Papierchromatogramme wurden auf Sohleicher & Schüll-Papier 2043 bM durchgeführt. Es wurde mit Methanol/Amylalkohol/Benzol/Wasser (4 : 2 : 2 : 2) aufsteigend chromatographiert. Entwicklung mit Ninhydrin (blauvioletter Fleck); mit stark salzsaurer wäBr. 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung nach Trocknung bei 80° dunkelorange gefärbter Fleck. In beiden Fällen betrug der R_F -Wert 0.62.

a) *Tetrahydrochlorid*: Eine Probe der Base wurde in wenig Wasser gelöst und unter Eiskühlung mit alkohol. HCl versetzt. Der Niederschlag wurde in wenig Wasser gelöst und dreimal mit Äthanol, dem etwas alkohol. HCl zugesetzt war, umgefällt.

$C_6H_{14}N_4 \cdot 4 HCl$ (288.1) Ber. Cl 49.24 Gef. Cl 49.64

b) *Tetraacetylverbindung*: Etwa 100 mg der Base wurden in 3 ccm *Acetanhydrid* eingebracht, wobei Erwärmung eintrat. Nach 2 Stdn. wurde das überschüssige Acetanhydrid i. Vak. abgezogen und der ölige Rückstand in Aceton gelöst, dem Pentan bis zur beginnenden Trübung zugesetzt wurde. Beim Stehenlassen in der Kälte wurden farblose Kristalle vom Schmp. 201–202° erhalten.

$C_{14}H_{22}N_4O_4$ (310.4) Ber. C 54.18 H 7.15 N 18.05 Gef. C 54.57 H 7.05 N 18.13

c) *Tetracarbamylverbindung*: Zu einer Lösung von 6 g (0.05 Mol) *Phenylisocyanat* in 50 ccm Benzol wurden unter Schütteln 1.4 g (0.01 Mol) der Base gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde dabei kurzfristig klar; anschließend kristallisierte das Reaktionsprodukt allmählich aus. Schmp. 195° (aus Äthanol), Ausb. 6 g (98% d. Th.).

$C_{34}H_{34}N_8O_4$ (618.7) Ber. C 66.01 H 5.54 N 18.11 Gef. C 66.13 H 5.57 N 17.76

d) *Dithiocarbamylverbindung*: Zu einer Lösung von 6.8 g (0.05 Mol) *Phenylsenföhl* in 50 ccm Benzol wurden unter Schütteln portionsweise 1.4 g (0.01 Mol) der Base gegeben und bei Raumtemperatur über Nacht stehengelassen. Schmp. 170° (mit Äthanol/Benzol gewaschen), Ausb. 4 g (98.5% d. Th.). Die Verbindung ist in den gebräuchlichen organ. Lösungsmitteln unlöslich.

$C_{20}H_{24}N_6S_2$ (412.6) Ber. C 58.21 H 5.86 N 20.37 S 15.54
Gef. C 58.06 H 5.74 N 19.91 S 14.01

2. Mit 2,3-Diamino-5-brom-pyridin: In einem 500-ccm-Dreihalskolben, versehen mit KPG-Rührer, Calciumchloridrohr und Tropftrichter, wurden 20.7 g (0.11 Mol) 2,3-Diamino-5-brom-pyridin in 200 ccm gereinigtem Dioxan suspendiert und innerhalb von 3 Min. mit 9.4 g (0.05 Mol) 1,2-Dichlor-1,2-diäthoxy-äthan, gelöst in Dioxan, versetzt. Innerhalb kurzer Zeit hatte sich alles Diaminobrompyridin aufgelöst. Das Reaktionsgemisch wurde insgesamt 7 Stdn. bei Raumtemperatur gerührt. Die gelbe Reaktionsmischung wurde mit der Zeit braun bis grünlichbraun. Nach Abfiltrieren des Niederschlages wurde Dioxan unter Feuchtigkeitsausschluß bei einer Badtemperatur von 40° im Wasserstrahlpumpenvakuum abdestilliert. Es hinterließ ein brauner fester Rückstand. Er wurde dreimal mit je 100 ccm Äther gewaschen, in wenig Äthanol gelöst, mit Natriumäthylat schwach alkalisch (pH 9–10) gemacht und anschließend das Natriumchlorid abfiltriert. Die alkohol. Lösung wurde i. Vak. bei ca. 40° weitgehend eingengt und der zurückbleibende Sirup mit etwa der 20-fachen Menge Wasser versetzt, wobei ein dicker Niederschlag ausfiel. Nach Zugabe etwa der gleichen Menge 60-proz. Perchlorsäure unter Kühlung (auf jeden Fall muß soviel $HClO_4$ zugegeben werden, bis alles in

Lösung geht) und 12–15stdg. Aufbewahren in der Kälte kristallisierte das Perchlorat aus. Durch mehrmaliges Umkristallisieren aus heißem Wasser unter Zusatz von HClO_4 und etwas Aktivkohle wurde das Perchlorat gereinigt. Zers.-P. ca. 230° (unter starkem Aufblähen); Ausb. 5.9 g (19.4% d. Th., bezogen auf 1.2-Dichlor-1.2-diäthoxy-äthan).

$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{Br}_2\text{N}_6 \cdot 2\text{HClO}_4$ (598.7) Ber. C 24.06 H 2.01 N 14.03 Gef. C 24.54 H 2.08 N 13.59

Ein Teil des Salzes wurde in heißem Wasser gelöst und nach Abkühlen der Lösung auf ca. 30° durch vorsichtigen Zusatz von verd. Natronlauge (pH 9–10) die Base freigesetzt. Sie fiel als äußerst feiner Niederschlag, der durch ein hartes Filter abgesaugt werden mußte, aus. Trotz mehrmaligem Umfällen in wenig Dimethylformamid durch langsame Zugabe von etwa der 20-fachen Menge Wasser konnte die Verbindung nicht absolut analysenrein erhalten werden. Zers.-P. ca. 200° (Dunkelfärbung bei ca. 150°).

$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{Br}_2\text{N}_6$ (397.8) Ber. C 36.20 H 2.51 N 21.10 Gef. C 36.79 H 2.92 N 20.09

3. Mit 4.5-Diamino-pyrimidin: 11.0 g (0.1 Mol) fein pulverisiertes 4.5-Diamino-pyrimidin wurden in einem 500-ccm-Dreihalskolben, versehen mit KPG-Rührer, Tropftrichter und Calciumchloridrohr, in 80 ccm Äthanol gelöst. Nach Zugabe von 80 ccm Dioxan und Abkühlung auf Raumtemperatur wurden unter Rühren innerhalb von 3 Min. 9.4 g (0.05 Mol) 1.2-Dichlor-1.2-diäthoxy-äthan, gelöst in ca. 20 ccm Dioxan, hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde insgesamt $7\frac{1}{2}$ Stdn. bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und aus dem Filtrat das Lösungsmittel i. Vak. bei 40° abdestilliert. Als Rückstand verblieb eine gelbe Masse, die mehrmals mit Äther gewaschen wurde. Das Produkt wurde in wenig heißem Wasser gelöst und in das doppelte Volumen siedende 22-proz. Salzsäure eingegossen. Nach mehrstdg. Aufbewahren im Kühlschrank kristallisierte die Verbindung aus. Sie wurde mehrmals aus heißem Wasser unter Zusatz von etwas Salzsäure und Aktivkohle umkristallisiert. Zers.-P. 268° (Dunkelfärbung bei ca. 120°), Ausb. 2.3 g (13.8% d. Th., bezogen auf 1.2-Dichlor-1.2-diäthoxy-äthan).

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_8 \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (333.2) Ber. C 36.05 H 4.20 N 33.63 Cl 21.32
Gef. C 36.48 H 4.35 N 32.97 Cl 21.12

Ein Teil des Hydrochlorides wurde in heißem Wasser gelöst und anschließend zu der bis auf ca. 30° erkalteten Lösung langsam verd. Natronlauge bis pH 10–11 hinzugegeben. Die freie Base fiel hierbei als dicker Niederschlag aus. Sie wurde zweimal aus heißem Wasser umkristallisiert. Zers.-P. $243 - 245^\circ$ (Dunkelfärbung bei ca. 120°).

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_8$ (242.3) Ber. C 49.58 H 4.13 N 46.29 Gef. C 49.43 H 4.14 N 46.35