

HORST BAGANZ, SIEGFRIED RABE und JOACHIM REPPLINGER

## Über 2-Diäthoxymethylverbindungen in der $\Delta^2$ -Imidazolin- und $\Delta^2$ -Tetrahydropyrimidin-Reihe

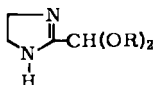
Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität Berlin

(Eingegangen am 19. Februar 1965)

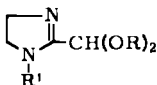
*N*-Alkyl-2-diäthoxymethyl-imidazolin und 2-Diäthoxymethyl-tetrahydropyrimidin werden dargestellt. Bei der sauren Hydrolyse lassen sich 2,4-Dinitrophenylhydrazone, nicht aber die freien Aldehyde isolieren.

Eine Anzahl Verbindungen der  $\Delta^2$ -Imidazolin-Reihe haben pharmakologisches Interesse gefunden<sup>1-3</sup>). Unbekannt sind bisher Derivate, die in 2-Stellung eine Aldehyd- bzw. Ketogruppe tragen.

Das von uns<sup>4</sup>) beschriebene 2-Diäthoxymethyl- $\Delta^2$ -imidazolin (I) müßte sich durch Hydrolyse der Acetalgruppe in die entsprechende Carbonylverbindung überführen lassen. Die Synthese von I aus Diäthoxyessigsäure-äthylester und Äthylendiamin verlief stets über die Monoacylverbindung, die anschließend zu I cyclisiert werden mußte. Mit *N*-Alkyl-äthylendiamin erfolgt dagegen die Cyclisierung in einer Reaktionsstufe zu *N*-Alkyl-2-dialkoxymethyl- $\Delta^2$ -imidazolin (II). Die 1,3-Diamine wiederum zeigen gerade das entgegengesetzte Verhalten. Während bei der Umsetzung von Trimethylen-diamin mit Diäthoxyessigester direkt die ringgeschlossene Verbindung, 2-Diäthoxymethyl- $\Delta^2$ -tetrahydropyrimidin (III), erhalten wird, ergibt die Reaktion des *N*-Alkyl-trimethylen-diamins nur die Monoacylverbindung, die sich nicht cyclisieren ließ.

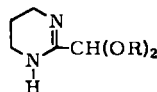


I: R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>



IIa: R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R¹ = C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>

b: R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R¹ = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>



III: R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

Die Hydrolyse der Acetale I—III, die nur in stark saurem Medium eintritt, ergab in Gegenwart von 2,4-Dinitro-phenylhydrazin in guter Ausbeute die entsprechenden 2,4-Dinitro-phenylhydrazone. Wurde dagegen die Hydrolyse in Abwesenheit des Carbonylreagenzes durchgeführt, so trat stets ein vollständiger Zerfall des Moleküls in Ameisensäure, Kohlendioxid und Kohlenmonoxid unter Rückbildung des eingesetzten Äthyl- bzw. Trimethylen-diamin-Derivates ein. Während der Kohlenmonoxid-Gehalt des Reaktionsgases für eine Decarboxylierung des Imidazolin-aldehyds-(2)

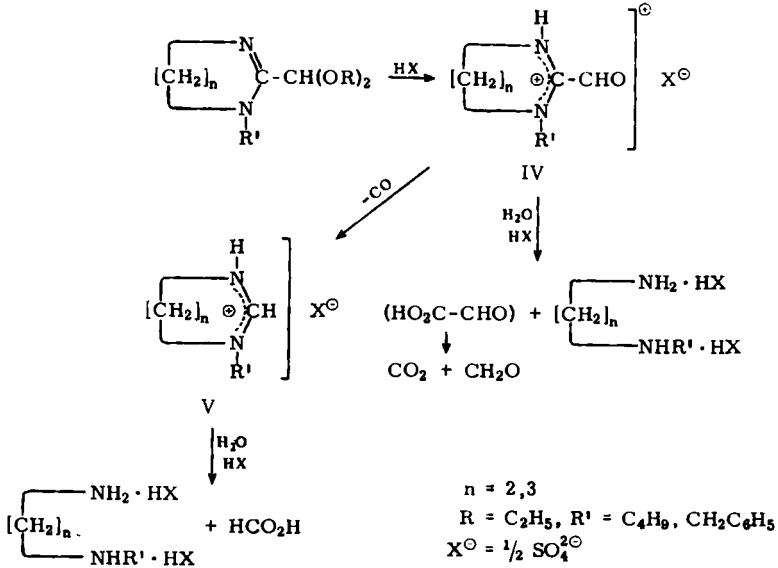
1) M. HARTMANN und H. ISLER, Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Pathol. Pharmacol. **192**, 141 [1939].

2) W. B. WHEATLY und W. E. FITZGIBBON, J. Amer. chem. Soc. **72**, 4443 [1950].

3) W. B. WHETHSTONE und S. A. BALLARD, Amer. Pat. 2 490 393 [1949]; C. A. **46**, 10 209 [1952].

4) H. BAGANZ, L. DOMASCHKE, J. FOCK und S. RABE, Chem. Ber. **95**, 1832 [1962].

(IV) spricht, kann man aufgrund des größeren Anteils an Kohlendioxid annehmen, daß in stärkerem Maße nach Hydrolyse der Acetalgruppe eine Ringspaltung eintritt. Die dabei entstehende Glyoxylsäure ist aber unter diesen Reaktionsbedingungen unbeständig und zerfällt in Kohlendioxid und Formaldehyd, der sich nicht nachweisen läßt, da er mit dem Diamin spontan Kondensationsreaktionen eingeht.



Das nach der Abspaltung von Kohlenmonoxid hinterbleibende Imidazolin- bzw. Tetrahydropyrimidin-Derivat wird sehr leicht hydrolytisch in Ameisensäure und Äthylendiamin bzw. Trimethylendiamin gespalten.

Der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT und dem FONDS DER CHEMIE danken wir für die Förderung unserer Untersuchungen.

### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

1. *2-Diäthoxymethyl-1-butyl- $\Delta^2$ -imidazolin (IIa)*: 35.2 g (200 mMol) *Diäthoxyessigsäure-äthylester* und 23.2 g (200 mMol) *N-Butyl-äthylendiamin* wurden unter Zusatz von 3 Tropfen konz. Salzsäure an einer Füllkörperkolonne erhitzt. Unter kontinuierlichem Abdestillieren des entstehenden Wasser/Alkohol-Gemisches wurde die Reaktionstemperatur innerhalb von 6 Stdn. auf 200° gesteigert. Der Rückstand wurde i. Vak. destilliert. Nach der Rektifikation ergaben sich 28.8 g (63%) *IIa*, Sdp.<sub>0.1</sub> 75°,  $n_D^{20}$  1.4569.

IR-Spektrum: 1624, 1283, 1185/cm (Film).

$\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$  (228.3) Ber. C 63.12 H 10.60 N 12.27 Gef. C 63.31 H 10.66 N 12.29

2. *4-Dinitro-phenylhydrazon (Sulfat)*: Zu einer Lösung von 2.0 g (10 mMol) *2,4-Dinitro-phenylhydrazin* in 5 ccm konz. Schwefelsäure und 20 ccm 50-proz. Äthanol wurden 2.3 g (10 mMol) *IIa* gegeben und 3 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Der in der Kälte ausfallende Kristallbrei ergab 2.7 g (62.5%) *2,4-Dinitro-phenylhydrazon* als Sulfat vom Schmp. 238° (Äthanol).

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_4$  (432.4) Ber. C 38.89 H 4.66 N 19.43 Gef. C 39.17 H 4.78 N 19.09

2. *2-Diäthoxymethyl-1-benzyl-Δ<sup>2</sup>-imidazolin (Iib)*: Wie unter 1) beschrieben, wurden aus 35.2 g (200 mMol) *Diäthoxyessigsäure-äthylester* und 30.0 g (200 mMol) *N-Benzyl-äthylendiamin* 35.2 g (67%) *Iib* erhalten. Sdp.<sub>0.1</sub> 142°,  $n_D^{25}$  1.4569. IR: 1630, 1285, 1185/cm.

$C_{15}H_{22}N_2O_2$  (262.4) Ber. C 68.67 H 8.45 N 10.86 Gef. C 68.72 H 8.48 N 10.64

*Pikrat*: Schmp. 118° (Äthanol).

$C_{15}H_{23}N_2O_2 \cdot C_6H_5N_3O_7$  (491.5) Ber. C 51.31 H 5.13 Gef. C 51.15 H 5.40

2.4-Dinitro-phenylhydrazon (*Hydrochlorid*): Zu einer konz. salzsauren Lösung von 2.0 g (10 mMol) 2.4-Dinitro-phenylhydrazin wurden 2.6 g (10 mMol) *Iib* gegeben und 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Einengen der Lösung und mehrfachem Umkristallisieren aus Äthanol/Wasser konnten 0.45 g (11%) des 2.4-Dinitro-phenylhydrazon-hydrochlorids vom Schmp. 251° erhalten werden.

$C_{17}H_{17}N_6O_4 \cdot Cl$  (404.8) Ber. C 50.44 H 4.23 Gef. C 50.88 H 4.32

3. 2-Diäthoxymethyl-Δ<sup>2</sup>-tetrahydropyrimidin (*III*): 44 g (250 mMol) *Diäthoxyessigsäure-äthylester* wurden mit 125 g (8.00 Mol) *Trimethyldiamin* 72 Stdn. kräftig zum Sieden erhitzt. Nach Entfernen des überschüss. Trimethyldiamins i. Vak. und Destillation des Rückstandes wurde überdestilliert und fraktioniert. Ausb. 38 g (83%) *III*, Sdp.<sub>0.1</sub> 88°,  $n_D^{25}$  1.4748. IR-Spektrum: 3300, 1650, 1150/cm. Analyse als Hydrochlorid.

$C_9H_{19}N_2O_2 \cdot Cl$  (222.8) Ber. Cl 15.92 N 12.57 Gef. Cl 15.79 N 12.15

2.4-Dinitro-phenylhydrazon (*Hydrochlorid*): Zu 5.0 g (25 mMol) *III* wurde eine Lösung von 5.0 g 2.4-Dinitro-phenylhydrazin in 150 ccm Äthanol und 50 ccm 20-proz. Salzsäure gegeben. Dann wurde 3 Stdn. auf dem Wasserbad erwärmt und die Lösung auf etwa die Hälfte eingengt; es fiel das 2.4-Dinitro-phenylhydrazon-hydrochlorid aus, das zweimal aus Äthanol/H<sub>2</sub>O umkristallisiert wurde. Ausb. 7.2 g (83%), Schmp. 283°.

$C_{11}H_{12}N_6O_4 \cdot Cl$  (327.7) Ber. C 40.35 H 3.69 Cl 10.82 N 25.60  
Gef. C 40.55 H 3.91 Cl 10.95 N 25.09

Daneben fand sich im Rückstand *Octahydro-Δ<sup>2,2'</sup>-bipyrimidyl-(2,2')* vom Schmp. 174° (Lit.<sup>4</sup>): Schmp. 173°, Ausb. 5.2 g (8.5%).

#### 4. Hydrolyse der Acetale

*Versuchsordnung*: Die *Imidazolin-aldehyd-(2)-diäthylacetale* und *Tetrahydropyrimidin-aldehyd-(2)-diäthylacetale* wurden in saurer Lösung in einer abgeschlossenen Apparatur unter Rückfluß erhitzt, die entstandenen Gase in einem graduierten Sammelbehälter mit Niveaueausgleich aufgefangen und gaschromatographisch<sup>5)</sup> untersucht. Trägergas Wasserstoff; Druck 20 psi, Temperatur 46°.

CO<sub>2</sub> (Kolonnen 70010): Retentionswert 4.30 \*),

CO (Kolonnen 70020): Retentionswert 8.4 \*).

a) 13.1 g (50.0 mMol) *Iib* wurden mit 50 ccm 15-proz. Salzsäure 35 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, wobei man 74% CO<sub>2</sub> auffing. Aus dem Rückstand ließen sich 7.7 g (66%) *N-Benzyl-äthylendiamin-dihydrochlorid* vom Schmp. 243° (Äthanol/Wasser) (Lit.<sup>6</sup>): Schmp. 253° isolieren.

$C_9H_{16}N_2 \cdot 2Cl$  (223.1) Ber. Cl 31.77 N 12.55 Gef. Cl 31.83 N 12.31

\*) Retentionswerte in cm, und zwar bei einem Papierschub von 1.25 cm/Min. bei CO und 2.5 cm/Min. bei CO<sub>2</sub>.

5) Gerät Beckman GC2.

6) L. BLEIER, Ber. dtsh. chem. Ges. 32, 1830 [1899].

b) 11.4 g (50.0 mMol) *Ila* wurden 6 Stdn. mit 50 ccm 40-proz. *Schwefelsäure* unter Rückfluß erhitzt. Ausb. 62%  $CO_2$  und 11%  $CO$ . Anschließend wurde mit 100 ccm Wasser versetzt und mit Wasserdampf destilliert. Die Titration mit  $n_{10}$  NaOH ergab 7.8% *Ameisensäure*. Der qualitative Nachweis erfolgte nach KRAUS<sup>7)</sup> mit Resorcin-Schwefelsäure und Quecksilber(II)-chlorid.

c) 5.0 g (25 mMol) *Acetal III* wurden mit 25-proz. *Schwefelsäure* 48 Stdn. erhitzt und lieferten 41%  $CO_2$  und 37%  $CO$ .

<sup>7)</sup> F. KRAUS, Ber. dtsh. chem. Ges. **62**, 467 [1929].

[69/65]