

Über Kondensationsversuche von 1,3-Diaminopropan-Derivaten mit Aldehyden und Ketonen

Von W. PÖPEL, G. FAUST, H. FÜRST, G. DIETZ und E. CARSTENS

Inhaltsübersicht

Bei der Kondensation von Aldehyden mit 2,4-Diamino-2-methylpentan, 2-Methylamino-4-amino-2-methylpentan und 2,4-Bis-(methylamino)-2-methylpentan werden Hexahydropyrimidine gebildet. Kondensationen von Ketonen mit 2,4-Diamino-2-methylpentan führen in Abhängigkeit von der Struktur der Ketone zu Hexahydropyrimidin-Derivaten oder Ketiminen bzw. Gemischen beider Verbindungstypen. Mit 2-Methylamino-4-amino-2-methylpentan und Ketonen werden ausschließlich Ketimine erhalten, während mit einigen Ketonen und 2,4-Bis-(methylamino)-2-methylpentan Hexahydropyrimidin-Derivate zugänglich sind. Aus 2-Dimethylamino-4-amino-2-methylpentan und Ketonen werden Ketimine gewonnen. Die Kondensationsreaktionen können durch Zusatz von Ammoniumsalzen, HCl oder Verwendung solcher Lösungsmittel, die die teilweise Bildung von Hydrochloriden der eingesetzten Diamine ermöglichen, stark beschleunigt werden.

Kondensationsversuche zwischen 1,3-Diaminopropan-Derivaten und Aldehyden wurden schon um die Jahrhundertwende durchgeführt¹⁾. Dabei wurde gefunden, daß die Kondensationsreaktionen sowohl von den 1,3-Diaminopropan-Derivaten als auch von den Carbonylverbindungen stark abhängig sind. Während aus 1,3-Dianilinpropan und wäßriger Formaldehydlösung 1,3-Diphenylhexahydropyrimidin erhalten wurde, gelang die analoge Umsetzung mit 1,3-Bis-(o-tolyl-amino)-propan bzw. 1,3-Bis-(p-tolyl-amino)-propan nicht. Infolge der verschiedenen Reaktionsmöglichkeiten der Carbonylverbindungen mit 1,3-Diamino-propan-Derivaten wurden häufig schwer zu trennende Gemische gebildet^{1) 2)}. VEER³⁾ konnte zeigen, daß Benzaldehyd und p-Nitrobenzaldehyd, nicht aber Acet- und Propionaldehyd mit 1,3-Dianilinpropan unter Bildung von Hexahydropyrimidin-Derivaten re-

1) M. SCHOLTZ, Ber. dtsch. chem. Ges. **32**, 2253 (1899); M. SCHOLTZ u. K. JAROSS, Ber. dtsch. chem. Ges. **34**, 1504 (1901); C. A. BISCHOFF, Ber. dtsch. chem. Ges. **31**, 3248 (1898); C. A. BISCHOFF u. F. REINFELD, Ber. dtsch. chem. Ges. **36**, 35 (1903).

2) A. W. TITHERLEY u. G. E. K. BRANCH, J. chem. Soc. (London) **103**, 330 (1913).

3) W. L. C. VEER, Rec. Trav. chim. Pays-Bas **57**, 989 (1938).

agieren. BILLMAN und Mitarbeiter⁴⁾ berichteten, daß aliphatische wie auch aromatische Aldehyde mit p-substituierten 1,3-Bis-(benzylamino)-propan-Derivaten zu substituierten Hexahydropyrimidinen kondensiert werden können. BERGMANN und Mitarbeiter⁵⁾ beschreiben die ausschließliche Bildung von 4,4,6-Trimethylhexahydropyrimidin-Derivaten bei der Kondensation aliphatischer bzw. aromatischer Aldehyde und Ketone mit 2,4-Diamino-2-methylpentan. Dagegen zeigten RIEBSOMER und MOREY⁶⁾, daß bei Kondensationsversuchen gemischter primär-sekundärer 1,3-Propandiamine mit Carbonylverbindungen nur in einigen Fällen die erwarteten Hexahydropyrimidine erhalten wurden.

In anderem Zusammenhang interessierten uns Kondensationsreaktionen von 2,4-Diamino-2-methylpentan, 2-Methylamino-4-amino-2-methylpentan und 2,4-Bis-(methylamino)-2-methylpentan mit Carbonylverbindungen. Um von den zahlreichen möglichen Nebenreaktionen bei der Umsetzung von Aldehyden mit Aminen⁷⁾⁸⁾ einige zurückzudrängen, wurden die Aldehyde kurz vor den Kondensationsversuchen sorgfältig gereinigt und insbesondere die entsprechenden Carbonsäuren entfernt, da durch die Säuren nicht nur bei aliphatischen Aldehyden die Aldolkondensation begünstigt⁹⁾, sondern auch die Kondensationsreaktion mit 1,3-Diaminopropan-Derivaten zu 3,4,5,6-Tetrahydropyrimidin-Verbindungen⁸⁾ ermöglicht wird.

Der störende Einfluß geringer Säuregehalte in den für die Kondensationsversuche eingesetzten Aldehyden konnte leicht nachgewiesen werden. Während mit gereinigtem n-Butyraldehyd und 2,4-Diamino-2-methylpentan nach 15 minutigem Kochen in benzolischer Lösung unter Wasserabscheidung 2-n-Propyl-4,4,6-trimethyl-hexahydropyrimidin in 81proz. Ausbeute erhalten wird, sinkt die Ausbeute bei Verwendung eines 2,7% Buttersäure enthaltenden n-Butyraldehyd unter gleichen Reaktionsbedingungen auf 41% ab. Gereinigter, jedoch einige Tage im verschlossenen Gefäß aufbewahrter Benzaldehyd führte bei den Kondensationsversuchen ebenfalls zur Ausbeuteminderung und zu schwierig zu trennenden Reaktionsgemischen.

⁴⁾ J. H. BILLMAN u. L. C. DORMAN, *J. Pharmac. Sci.* **51**, 1071 (1962); J. H. BILLMAN u. J. L. MEISENHEIMER, *J. med. Chemistry* **6**, 682 (1963); J. H. BILLMAN u. J. L. MEISENHEIMER, *J. med. Chemistry* **7**, 115 (1964).

⁵⁾ E. BERGMANN, D. HERMAN u. E. ZIMKIN, *J. org. Chemistry* **13**, 353 (1948); E. BERGMANN, U.S.P. 2525855 (1950), *C. A.* **45**, 2512 (1951).

⁶⁾ J. L. RIEBSOMER u. G. H. MOREY, *J. org. Chemistry* **15**, 245 (1950); G. H. MOREY, U.S.P. 2535747 (1950), *C. A.* **45**, 3877 (1951); G. H. MOREY, U.S.P. 2527323 (1950), *C. A.* **45**, 2512 (1951).

⁷⁾ A. M. PAQUIN, *Chem. Ber.* **82**, 316 (1949).

⁸⁾ WM. E. RADER, C. M. MONROE u. R. R. WHATSTONE, *Science (Washington)* **115**, 124 (1952), *C. A.* **46**, 10154 (1952).

⁹⁾ R. KUHN, W. BADSTÜBNER u. C. GRUNDMANN, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **69**, 99 (1936).

Dagegen wurden bei Einsatz frisch gereinigter Aldehyde die in Tab. 1 angeführten 2-substituierten 4,4,6-Trimethyl-, 3,4,4,6-Tetramethyl- und 1,3,4,4,6-Pentamethyl-hexahydropyrimidine in 65 bis 81proz. Ausbeute erhalten.

Nach den Angaben von BERGMANN⁶⁾ werden auch bei der Kondensation von 2,4-Diamino-2-methylpentan mit Ketonen ausschließlich Hexahydropyrimidin-Derivate gebildet, wie aus Molrefraktion-Werten abgeleitet wird. Nach Nacharbeitung einiger Versuche konnte die cyclische Struktur nur für das Kondensationsprodukt von Cyclohexanon und 2,4-Diamino-2-methylpentan bestätigt werden, während die durch Einsatz von Cyclopentanon, Methylisobutylketon und Acetophenon gewonnenen Kondensationsprodukte im IR-Spektrum C=N-Banden unterschiedlicher Intensität zwischen 1660 cm^{-1} und 1680 cm^{-1} bzw. bei Konjugation mit einem Phenylrest um 1640 cm^{-1} aufweisen. Auch die IR-Spektren der durch Kondensation von Methyläthyl-, Methyl-n-hexyl-keton und 2,2,6,6-Tetramethylpiperidon-(4) mit 2,4-Diamino-2-methylpentan erhaltenen Produkte sind durch Absorptionsbanden im Bereich von 1660–1665 cm^{-1} gekennzeichnet. Die Lage der Doppelbindungsbanden spricht für die Existenz von Ketiminen, da sie bei N-Neopentyliden-aminen, wo eine Enaminisierung ausgeschlossen ist, im gleichen Bereich beobachtet wird¹⁰⁾.

Zur Abschätzung des Gehaltes an Ketiminen in den Kondensationsprodukten von 2,4-Diamino-2-methylpentan mit Ketonen wurden die molaren Extinktionskoeffizienten im UV-Gebiet bei einer Wellenlänge von 235 nm bestimmt.

Reine Hexahydropyrimidine ähnlicher Struktur haben bei $\lambda = 235$ nm entsprechende molare Extinktionskoeffizienten, z. B. 2-n-Propyl-4,4,6-trimethyl-hexahydropyrimidin $\epsilon = 0,28 \cdot 10^2$ und 2-n-Propyl-1,3,4,4,6-pentamethyl-hexahydropyrimidin $\epsilon = 0,51 \cdot 10^2$. Durch Einführung des Phenylrestes in 2-Stellung wird der molare Extinktionskoeffizient auf $8,0 \cdot 10^2$ erhöht.

Reine Ketimine, die nur die C=N-Doppelbindung enthalten, zeigen bei $\lambda = 235$ nm molare Extinktionskoeffizienten gleicher Größenordnung wie z. B. 2-Dimethylamino-4-[butyliden-(2')-amino]-2-methylpentan $\epsilon = 2,42 \cdot 10^2$ und 2-Dimethylamino-4-cyclopentylidenamino-2-methylpentan $\epsilon = 2,73 \cdot 10^2$. Diese relativ niedrige Intensität der UV-Absorption bei 235 nm in Verbindung mit der intensiven Doppelbindungsbande (IR-Spektrum) schließen auch die Möglichkeit aus, daß die beobachtete UV-Absorption durch Verunreinigungen eines Hexahydropyrimidinderivates mit geringen Mengen tautomerer Enaminverbindung zustande kommt. Enamine absorbieren zwar

¹⁰⁾ R. BONNET, J. chem. Soc. (London) 1965, 2313.

im gleichen UV-Bereich wie Ketimine, jedoch mit weit mehr als zehnfacher Intensität, wobei auch die C=C-Bande in den IR-Spektren im allgemeinen bei niederen Wellenzahlen liegt. Durch einen Phenylrest in Konjugation zur C=N-Doppelbindung wird der molare Extinktionskoeffizient stark erhöht wie bei 2-Dimethylamino-4-[1'-phenyl-äthyliden-(1')-amino]-2-methylpentan $\epsilon = 1,0 \cdot 10^4$.

Unter der Annahme, daß sich die Extinktion einer Mischung von Hexahydropyrimidinen und der entsprechenden Ketimine in 0,1proz. Lösungen additiv aus den Extinktionen der Komponenten zusammensetzt, kann der Gehalt an Ketiminen abgeschätzt werden.

Der Abschätzung wurde für Hexahydropyrimidine ein mittlerer molarer Extinktionskoeffizient von $\epsilon_H = 0,4 \cdot 10^2$ und für Ketimine von $\epsilon_K = 2,6 \cdot 10^2$ zugrunde gelegt.

Es wurde gefunden, daß bei der Umsetzung von 2,4-Diamino-2-methylpentan mit Cyclohexanon 2,2-Pentamethylen-4,4,6-trimethylhexahydropyrimidin in 70proz. Ausbeute dargestellt werden kann, das keine nachweisbaren Mengen an Ketimin enthält, während das unter analogen Bedingungen mit Cyclopentanone erhaltene 2,2-Tetramethylen-4,4,6-trimethylhexahydropyrimidin mit etwa 10% des isomeren Ketimins verunreinigt ist. Das aus Methyläthylketon gewonnene 2-Äthyl-2,4,4,6-tetramethylhexahydropyrimidin enthält ebenfalls etwa 10% des isomeren Ketimins, während der Gehalt der isomeren Ketimine in den aus Methyl-n-hexylketon bzw. Methylisobutylketon dargestellten 2-n-Hexyl- bzw. 2-Isobutyl-2,4,4,6-tetramethylhexahydropyrimidine auf über 20% bzw. 60% ansteigt. Mit Acetophenon wird ausschließlich 2-Amino-4-[1'-phenyläthyliden-(1')-amino]-2-methylpentan erhalten.

Schwieriger ist zu beweisen, ob bei der Kondensation von 2,4-Diamino-2-methylpentan mit Ketonen die 2- oder 4-ständige Aminogruppe des Diamins unter Ketiminbildung reagiert. Diese Frage wurde am Beispiel der Kondensation von 2,4-Diamino-2-methylpentan mit Methylisobutylketon untersucht. Das bei dieser Umsetzung erhaltene Kondensationsprodukt wurde mit Natrium und Alkohol zu einem Diamin reduziert, bei dem es sich entweder um 2-Amino-4-[4'-methyl-pentyl-(2')-amino]-2-methylpentan oder um 2-[4'-Methyl-pentyl-(2')-amino]-4-amino-2-methylpentan handeln müßte, je nachdem, ob die 4- oder 2-ständige Aminogruppe im 2,4-Diamino-2-methylpentan mit Methylisobutylketon zur Ketimin-Bildung führte. Aus Mesityloxid und 2-Amino-4-methylpentan wurde 2-[4'-Methylpentyl-(2')-amino]-2-methylpentanon-(4) synthetisiert und über dessen Oxim 2-[4'-Methylpentyl-(2')-amino]-4-amino-2-methylpentan erhalten. Die so gewonnenen Diamine unterscheiden sich in ihren physikalischen Eigenschaften und in den IR-Spektren, so daß bei der Ketiminbildung die 4-ständige Aminogruppe im

2,4-Diamino-2-methylpentan reagiert haben muß. Auch wird im Gegensatz zum 2-[4'-Methyl-pentyl-(2')-amino]-4-amino-2-methylpentan aus 2-Amino-4-[4'-methyl-pentyl-(2')-amino]-2-methylpentan und Dichloressigsäure ein gut kristallisierendes Bis-dichloracetat erhalten.

Daß primäre Aminogruppen, die an tertiäre Kohlenstoffatome gebunden sind, unter den angewandten Reaktionsbedingungen mit Ketonen nicht reagieren, konnte auch RIEBSOMER¹²⁾ an Versuchen mit 1-Alkylamino-2-amino-2-methylpropan zeigen. Wir haben uns von der außerordentlich erschwerten Ketiminbildung an einfachen Modellversuchen mit Methylisobutylketon und Isopropylamin bzw. tertiärem Butylamin überzeugt, wo unter gleichen Reaktionsbedingungen zwar 2-Isopropylimino-4-methylpentan, nicht aber 2-tert.-Butylimino-4-methylpentan gewonnen werden konnte.

Während die Umsetzungen von 2,4-Diamino-2-methylpentan-Derivaten mit Aldehyden in Benzol im allgemeinen in 15–120 Minuten beendet sind, erfordern die Kondensationen mit Ketonen längere Reaktionszeiten. Abgesehen von den leichter reagierenden Cyclopentanon und Cyclohexanon benötigt man Reaktionszeiten von 19–28 Stunden. Mit Acetophenon und 2,4-Diamino-2-methylpentan ist in Benzol selbst nach tagelangem Kochen keine Kondensation erreichbar, weshalb bereits früher⁵⁾ die Komponenten ohne Lösungsmittel erhitzt wurden und erst danach Benzol zur Entfernung des bei der Reaktion gebildeten Wassers zugefügt wurde. Da bei Kondensationsversuchen von N-methylierten 2,4-Diamino-2-methylpentan-Derivaten mit Ketonen noch längere Reaktionszeiten zu erwarten waren, sollte durch Katalysatoren oder Verwendung anderer Lösungsmittel eine Reaktionsbeschleunigung herbeigeführt werden.

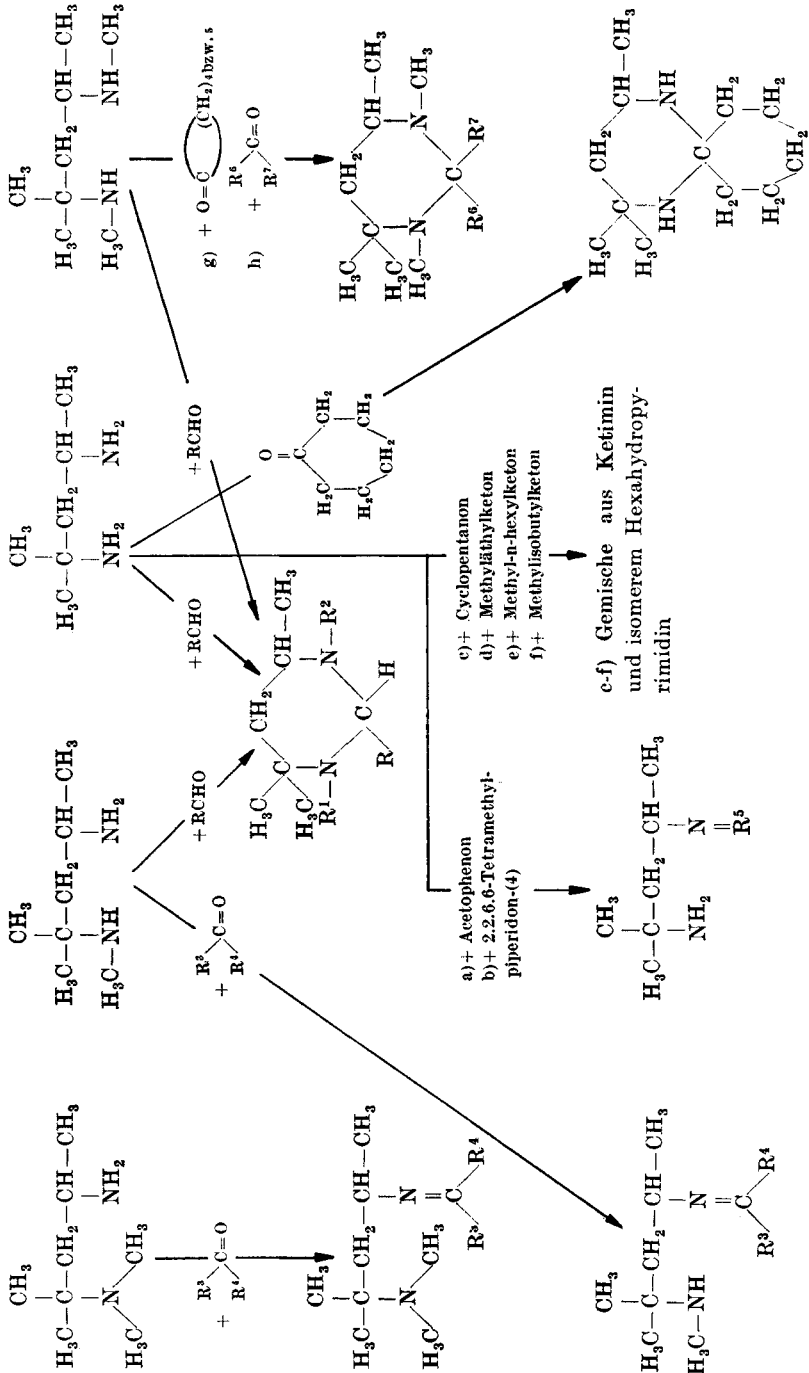
Es wurde gefunden, daß diese Kondensationen durch Hydrohalogenide von Aminen wie Piperidinhydrochlorid, Triäthylaminhydrochlorid, Ammoniumchlorid oder Hydrochloride der eingesetzten 2,4-Diamino-2-methylpentan-Derivate stark beschleunigt werden. Im allgemeinen verlaufen die Reaktionen nach Zugabe katalytischer Mengen an Aminsalzen bei gleichen oder besseren Ausbeuten an Kondensationsprodukten unter sonst gleichen Bedingungen 30–40mal schneller als nur in benzolischer Lösung.

Verwendet man Lösungsmittel, die unter den Reaktionsbedingungen zur geringfügigen Salzbildung mit den eingesetzten Diaminen führen können, so sollte ebenfalls eine Reaktionsbeschleunigung erwartet werden. Dies ist auch bei Verwendung von halogenierten Kohlenwasserstoffen, wie z. B.

¹¹⁾ D. A. NELSON u. J. J. WORMAN, *Tetrahedron Letters* **1966**, 507; G. OPITZ, H. HELLMANN u. H. W. SCHUBERT, *Liebigs Ann. Chem.* **623**, 112 (1959).

¹²⁾ J. L. RIEBSOMER, *J. org. Chemistry* **15**, 237 (1950), U.S.P. 2576306 (1951).

Reaktions-Schema der Kondensationen von 2,4-Diamino-2-methylpentan-Derivaten mit Aldehyden und Ketonen



Tetrachlorkohlenstoff bzw. Trichloräthylen an Stelle von Benzol der Fall. Daß diese beobachtete Reaktionsbeschleunigung auf die geringfügige Bildung von Aminsalzen zurückzuführen ist, war naheliegend, da bekanntlich Tetrachlorkohlenstoff schon bei Raumtemperatur unter Ausschluß von Wasser mit Aminen unter Bildung der entsprechenden Hydrochloride reagieren kann¹³).

Bei Kondensationsversuchen von 2-Methylamino-4-amino-2-methylpentan mit verschiedenen Ketonen in Tetrachlorkohlenstoff wurden neben den in über 80proz. Ausbeute erhaltenen Kondensationsprodukten kleine Mengen farbloser Kristalle isoliert, die als 2-Methylamino-4-amino-2-methylpentan-monohydrochlorid identifiziert wurden. Durch Zusatz dieser Salze oder Einleiten von wenig trockenem Chlorwasserstoff konnte die Kondensationszeit auch in benzolischer Lösung wesentlich verkürzt werden.

Der Einfluß verschiedener Lösungsmittel oder Zusätze auf Reaktionszeit und Ausbeute wird in Tab. 3 am Beispiel der Kondensation von 2-Methylamino-4-amino-2-methylpentan mit Methylisobutylketon zum 2-Methylamino-4-[4'-methylpentyliden-(2')-amino]-2-methylpentan wiedergegeben.

Wurden bei Kondensationen von 2,4-Diamino-2-methylpentan mit Ketonen Hexahydropyrimidine oder die isomeren Ketimine bzw. Gemische beider Verbindungstypen erhalten, so waren bei Umsetzungen mit 2-Methylamino-4-amino-2-methylpentan ausschließlich Ketimine zu erwarten, da die bereits geringe Reaktivität der 2-Amino-Gruppe nach Methylierung noch kleiner wird. Diese Vermutung konnte mittels der IR-Spektren der Kondensationsprodukte durch ausgeprägte C=N-Banden im Bereich von 1635 bis 1680 cm^{-1} bewiesen werden. Die C=N-Banden der aus 2-Methylamino-4-amino-2-methylpentan und Ketonen dargestellten Kondensationsprodukte entsprechen denen aus 2-Dimethylamino-4-amino-2-methylpentan und den gleichen Ketonen erhaltenen Verbindungen (vgl. Tab. 4) hinsichtlich Lage und Intensität.

Die Struktur der Kondensationsprodukte von 2-Methylamino-4-amino-2-methylpentan mit Ketonen wird ferner dadurch gestützt, daß sie mit Natrium und Alkohol leicht zu den entsprechenden sekundären Diaminen in 70–90proz. Ausbeute reduziert werden können. Hexahydropyrimidine sind dagegen wesentlich stabiler. So wird 2,2-Pentamethylen-4,4,6-trimethylhexahydropyrimidin unter analogen Bedingungen nur in 16proz. Ausbeute zu 2-Amino-4-cyclohexylamino-2-methylpentan oder 2-Cyclohexylamino-4-amino-2-methylpentan oder einem Gemisch beider Isomeren reduziert,

¹³) R. E. COLLINS, Chem. and Ind. 1957, 704; H. W. DOUGHTY, J. Amer. chem. Soc. 39, 2685 (1917).

während bei der salzsauren Aufarbeitung des Reaktionsgemisches 2,4-Diamino-2-methylpentan in etwa 50proz. Ausbeute zurückgebildet wird.

Auch die aus 2-Dimethylamino-4-amino-2-methylpentan und 2,4-Diamino-2-methylpentan erhaltenen Ketimine lassen sich mit Natrium und Alkohol leicht zu den entsprechenden Diaminen in guter Ausbeute reduzieren (vgl. Tab. 6).

Während bei den Kondensationen von Ketonen mit 2-Dimethylamino-4-amino-2-methylpentan und 2-Methylamino-4-amino-2-methylpentan ausschließlich Ketimine entstehen und bei Umsetzung von Ketonen mit 2,4-Diamino-2-methylpentan neben den Ketiminen auch Hexahydropyrimidine gebildet werden können, ist — falls überhaupt eine Reaktion erfolgt — mit 2,4-Bis-(methylamino)-2-methylpentan nur die Bildung von Hexahydropyrimidinen abgesehen von Verharzungen bei Einsatz halogener Kohlenwasserstoffe als Lösungsmittel möglich. Wegen der mit zunehmender Abschirmung verringerten Reaktivität der Aminogruppen war mit sehr langen Reaktionszeiten zu rechnen, was auch experimentell bestätigt wurde. So wurde bei der Kondensation von 2,4-Bis-(methylamino)-2-methylpentan mit Methyläthylketon in benzolischer Lösung erst nach 14tägiger Reaktionszeit 1,2,3,4,4,6-Hexamethyl-2-äthyl-hexahydropyrimidin in 30proz. Ausbeute erhalten. Durch Zusatz von wenig Ammoniumchlorid zur benzolischen Lösung der Reaktionskomponenten wird die Reaktionszeit von 336 Stunden auf 24 Stunden erniedrigt und die Ausbeute von 30 auf 51% d. Th. erhöht. Dagegen werden durch Trichloräthylen und Tetrachlorkohlenstoff die Kondensationen nicht so günstig wie bei den Umsetzungen mit 2,4-Diamino-2-methylpentan und 2-Methylamino-4-amino-2-methylpentan beeinflusst. So benötigt man in Trichloräthylen-Lösung für die Herstellung von 1,2,3,4,4,6-Hexamethyl-2-äthyl-hexahydropyrimidin bei einer Ausbeute von 36% d. Th. eine 45stündige Reaktionszeit. Diese langen Reaktionszeiten führen aber bereits zu stärkerer Harzbildung. Für die Kondensationen von 2,4-Bis-(methylamino)-2-methylpentan mit Ketonen ist Tetrachlorkohlenstoff nicht geeignet, da die Verharzung so rasch erfolgt, daß z. B. bei Umsetzung mit Cyclopentanon bereits nach halbstündiger Reaktion das rotbraune Reaktionsgemisch völlig verharzt. Mit Trichloräthylen als Lösungsmittel wurde dagegen 1,3,4,4,6-Pentamethyl-2,2-tetramethylen-hexahydropyrimidin nach 2stündiger Reaktion in 80proz. Ausbeute dargestellt.

Beschreibung der Versuche

Die 2,4-Diamino-2-methylpentan-Derivate werden mit leicht reagierenden Carbonylkomponenten in äquimolaren Mengen kondensiert, während bei erschwerter Umsetzung der Reaktionspartner die Carbonylkomponente vorteilhaft mit 20–50proz. Überschuß eingesetzt wird.

1. 2-n-Propyl-4,4,6-trimethyl-hexahydropyrimidin: 11,6 g 2,4-Diamino-2-methylpentan werden mit 7,2 g Butyraldehyd in 50 ml Benzol 15 Minuten am Wasserabscheider zum Sieden erhitzt, wobei die stöchiometrische Menge Wasser übergeht. Vom Reaktionsgemisch wird das Lösungsmittel abdestilliert und der flüssige Rückstand im Vakuum destilliert: 13,9 g (81,3% d. Th.) 2-n-Propyl-4,4,6-trimethyl-hexahydropyrimidin vom Kp_3 : 76–77 °C, n_D^{20} : 1,4525, farblose Flüssigkeit.

Analyse vgl. Tab. 1.

2. 2-Isobutyl-2,4,4,6-tetramethyl-hexahydropyrimidin enthält etwa 60% isomeres 2-Amino-4-[4'-methylpentyliden-(2')-amino]-2-methylpentan: 11,6 g 2,4-Diamino-2-methylpentan werden mit 12 g Methylisobutylketon in 40 ml Tetrachlorkohlenstoff am Wasserabscheider gekocht. Binnen 4 Stunden scheidet sich die stöchiometrische Menge Wasser ab. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels vom Reaktionsgemisch wird der flüssige Rückstand im Vakuum destilliert: 14,4 g (72,7% d. Th.), schwach gelbliche Flüssigkeit vom Kp_{12} : 98–100 °C, n_D^{20} : 1,4525.

IR-Spektrum: C=N-Bande bei 1660 cm^{-1} .

Analyse vgl. Tab. 2.

3. 2-Methylamino-4-[octyliden-(2')-amino]-2-methylpentan: 13,0 g 2-Methylamino-4-amino-2-methylpentan werden mit 15,4 g Methyl-n-hexylketon in 40 ml Tetrachlorkohlenstoff 1,5 Stunden am Wasserabscheider gekocht. Dabei geht die stöchiometrische Menge Wasser über. Während der Reaktion bilden sich gelbe Kristalle, die abgesaugt, mit Äther gewaschen werden und nach Umkristallisation aus Aceton bei 138–140 °C schmelzen (0,5 g farbloses 2-Methylamino-4-amino-2-methylpentan-hydrochlorid).

$C_7H_{19}ClN_2$ (166,7) ber.: C 50,74; H 11,56; Cl 20,80; N 16,91%;
gef.: C 50,70; H 11,49; Cl 21,16; N 16,64%.

Das Tetrachlorkohlenstoff-Filtrat wird vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand destilliert: 21,1 g (88,0% d. Th.) 2-Methylamino-4-[octyliden-(2')-amino]-2-methylpentan, farblose Flüssigkeit vom Kp_4 : 121–123 °C, n_D^{20} : 1,4558.

Analyse vgl. Tab. 3.

4. 2-Dimethylamino-4-[butyliden-(2')-amino]-2-methylpentan: 14,4 g 2-Dimethylamino-4-amino-2-methylpentan und 8,6 g Methyläthylketon werden in Gegenwart von 0,2 g Ammoniumchlorid in 40 ml Benzol 1,5 Stunden am Wasserabscheider zum Sieden erhitzt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel vom Reaktionsgemisch abdestilliert und der flüssige Rückstand im Vakuum destilliert: 18,4 g (74,7% d. Th.), 2-Dimethylamino-4-[butyliden-(2')-amino]-2-methylpentan vom Kp_{13} : 96–98 °C, n_D^{20} : 1,4500, farblose Flüssigkeit, IR-Spektrum: C=N-Bande bei 1670 cm^{-1} . Analyse vgl. Tab. 4.

5. 1,3,4,4,6-Pentamethyl-2,2-tetramethylen-hexahydropyrimidin: 14,4 g 2,4-Bis-(methylamino)-2-methylpentan werden mit 10,1 g Cyclopentanon in 40 ml Trichloräthylen am Wasserabscheider gekocht. Innerhalb von 2 Stunden geht die stöchiometrische Menge Wasser über. Vom Reaktionsgemisch wird das Lösungsmittel abdestilliert und der flüssige Rückstand im Vakuum destilliert: 16,7 g (79,5% d. Th.) 1,3,4,4,6-Pentamethyl-2,2-tetramethylenhexahydropyrimidin vom Kp_{13} : 120–121 °C, n_D^{20} : 1,4860, farblose Flüssigkeit.

Analyse vgl. Tab. 5.

Zusammenstellung aller durch Kondensation von 2,4-Diamino-2-methylpentan-Derivaten mit Aldehyden bzw. Ketonen erhaltenen Verbindungen vgl. Tab. 1–5.

6. 2-Methylamino-4-[2',2',6',6'-tetramethyl-piperidyl-(4')amino]-2-methylpentan: 26,8 g 2-Methylamino-4-[2',2',6',6'-tetramethylpiperidyliden-(4')-amino]-2-methylpentan

Tabelle 1

Bezeichnung	Rkzt. a) Min.	Kp. °C/mm	n_D^{20}	Ausb. %	Summenformel MG	Analyse ber./gsf. %		
						C	H	N
2-n-Propyl-4,4,6-trimethyl- hexahydropyrimidin	15	76—77/9 farblose Flüssig- keit	1,4525	81,3	$C_{10}H_{22}N_2$ 170,3	70,53 70,75	13,02 13,04	16,44 16,39
2-Furyl-4,4,6-trimethyl-hexa- dopyrimidin	20	109—110/4 schwach gelbliche Flüssigkeit	1,4972	68,4	$C_{11}H_{18}N_2O$ 194,3	68,00 68,20	9,32 9,52	14,43 14,44
2-Phenyl-3,4,4,6-tetramethyl- hexahydropyrimidin	15	143,5/9 farblose Flüssig- keit	1,5256	81,0	$C_{14}H_{22}N_2$ 218,3	77,03 77,30	10,16 10,35	12,82 12,81
2-n-Propyl-3,4,4,6-tetramethyl- hexahydropyrimidin	110	91—92/9 farblose Flüssig- keit	1,4610	65,2	$C_{11}H_{20}N_2$ 184,2	71,68 71,90	13,13 13,15	15,21 15,34
2-Furyl-3,4,4,6-tetramethyl- hexahydropyrimidin	120	124/8 schwach gelbliche Flüssigkeit	1,4991	77,8	$C_{12}H_{20}N_2O$ 208,3	69,19 69,36	9,68 9,69	13,45 13,55
2-Phenyl-1,3,4,4,6-pentamethyl- hexahydropyrimidin	25	128/7 farblose Flüssig- keit	1,5190	78,4	$C_{13}H_{24}N_2$ 232,4	77,52 77,80	10,41 10,36	12,06 12,09 b)
2-n-Propyl-1,3,4,4,6-pentamethyl- hexahydropyrimidin	120	84—85/8 farblose Flüssig- keit	1,4550	69,8	$C_{13}H_{22}N_2$ 198,4	72,65 72,31	13,21 13,23	14,12 14,10 b)
2-Furyl-1,3,4,4,6-pentamethyl- hexahydropyrimidin	120	115,5—116/8 schwach gelbliche Flüssigkeit	1,4930	69,0	$C_{13}H_{22}N_2O$ 222,3	70,24 69,81	9,98 10,20	12,60 12,60 b)

a) in Benzol; b) N-Bestimmung nach KJELDAHL.

Tabelle 2

Bezeichnung	Rkzt. Stdn.	Kp. °C/mm	n_D^{20}	C=N cm^{-1}	Ausb. %	Summenformel MG	Analyse ber./gef. % C H N
2, 2-Pentamethylen-4, 4, 6-trimethylhexahydropyrimidin f)	a) 3	111—112/12	1,4838	—	66,8		
	b) 0,5			—	72,9		
2, 2-Tetramethylen-4, 4, 6-trimethylhexahydropyrimidin enthält etwa 10% 2-Amino-4-cyclohexyldiamino-2-methylpentan	a) 3,5	98,5—100,5/10 schwach gelbliche Flüssigkeit	1,4800	1675	72,5	$\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{N}_2$ 182,3	72,42 12,16 15,37
	b) 0,5			1675	70,9		72,71 12,30 15,31
2-Äthyl-2, 4, 4, 6-tetramethylhexahydropyrimidin enthält etwa 10% 2-Amino-4-[butylden-(2')-amino]-2-methylpentan	a) 20	78—81/15 farblose Flüssigkeit	1,4575	1665	72,0	$\text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{N}_2$ 170,3	70,53 13,02 16,44
	a) 19	132—134/12 farblose Flüssigkeit	1,460	1665	85,6	$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_2$ 226,4	74,27 13,36 12,37
2-Isobutyl-2, 4, 4, 6-tetramethylhexahydropyrimidin enthält etwa 60% 2-Amino-4-[4'-methylpentylden-(2')-amino]-2-methylpentan	a) 28	98—100/12	1,4525	1660	61,6	$\text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{N}_2$	72,65
	b) 4	schwach gelbliche Flüssigkeit		1660	72,7	198,4	72,62
	c) 3,75			e)	62,7		13,32
	d) 4			1660	65,2		14,40
2-Amino-4-[1'-phenyläthyliden-(1')-amino]-2-methylpentan	b) 8	136—140/11 gelbliche, ölige Flüssigkeit	1,5220	1635	66,9	$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2$ 218,3	77,02 10,15 12,83
	d) 12			e)	60,1		77,11 10,31 12,97
2-Amino-4-[2', 2', 6', 6'-tetramethyl-piperidyliden-(4')-amino]-2-methylpentan	a) 23	111,5—113/2 gelbe, ölige Flüssigkeit	1,4838	1660	59,6	$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3$ 253,4	71,10 12,33 16,60
	b) 2			1660	57,7		71,09 12,30 16,63

a) in Benzol; b) in Tetrachlorkohlenstoff; c) in Trichloräthylen; d) in Benzol + HCl; e) von diesen Kondensationsprodukten wurden keine IR-Spektren aufgenommen; f) loc. cit. 5

Tabelle 3

Bezeichnung	Rkzt. Stdn.	Kp. °C/mm.	n_D^{20}	C=N cm ⁻¹	Ansb. %	Summenformel MG	Analyse ber./gef. % C H N
2-Methylamino-4-[butylden-(2')-amino]-2-methylpentan	a) 12	86—88/11	1,4525	1665	79,4	C ₁₁ H ₂₄ N ₂	71,69 13,13 15,20
	c) 2	farblose Flüssigkeit		1665	80,0	184,3	71,85 13,23 15,35
	d) 2,66	kei		1665	60,8		
	a) 12	143—145/12	1,4550	1660	80,4	C ₁₅ H ₃₂ N ₂	74,93 13,41 11,65
2-Methylamino-4-[octylden-(2')-amino]-2-methylpentan	c) 1,5	farblose Flüssigkeit		1660	88,0	240,4	75,00 13,38 11,66
	d) 2	kei		i)	80,4		
	a) 75	114—116/12	1,4510	i)	82,5	C ₁₃ H ₂₈ N ₂	73,52 13,29 13,19
	c) 2	farblose Flüssigkeit		1650	70,8	212,4	73,78 13,48 13,27
2-Methylamino-4-[4'-methyl-pentylden-(2')-amino]-2-methyl-pentan	d) 3	kei		i)	87,3		
	e) 2			i)	80,5		
	f) 2,5			i)	80,5		
	g) 2,25			i)	81,8		
	h) 2			i)	79,5		
	b) 144	161—163/12	1,5213	1635	68,7	C ₁₅ H ₂₄ N ₂	77,52 10,41 12,06
	c) 4	farblose Flüssigkeit		1635	72,7	232,4	77,61 10,40 12,15
	d) 4,75	kei		i)	77,5		
2-Methylamino-4-cyclopentyliden-amino-2-methylpentan	b) 3	118/12 schwach gelbliche Flüssigkeit	1,4811	1680	88,1	C ₁₃ H ₂₄ N ₂ 196,3	73,42 12,31 14,27 73,30 12,30 14,24
	b) 4,75	127—130/12 farblose Flüssigkeit	1,4820	1660	89,2	C ₁₃ H ₂₈ N ₂ 210,4	74,21 12,45 13,32 74,14 12,41 13,24
2-Methylamino-4-cyclohexyliden-amino-2-methylpentan	a) 41	118—119/1 gelbe, ölige Flüssigkeit	1,4819	i)	71,0	C ₁₆ H ₃₃ N ₂	71,84 12,44 15,71
	b) 21			i)	73,3	207,5	71,91 12,49 15,93

Tabelle 3 (Fortsetzung)

Bezeichnung	Rkzt. Stdn.	Kp. °C/mm	n_D^{20}	C=N cm^{-1}	Ausb. %	Summenformel MG	Analyse ber./gef. %		
							C	H	N
2-Methylamino-4-[pentylden-(3')-amino]-2-methylpentan	a) 6,5	97—99/11 schwach gelbliche Flüssigkeit	1,4532	1660	44,9	$C_{12}H_{26}N_2$ 198,4	72,66 72,51	13,21 13,84	14,13 14,12

a) in Benzol; b) in Toluol; c) in Tetrachlorkohlenstoff; d) in Trichloräthylen; e) in Benzol + 2-Methylamino-4-amino-2-methylpentan-HCl; f) in Benzol + Piperidinhydrochlorid; g) in Benzol + Triäthylaminhydrochlorid; h) in Benzol + Ammoniumchlorid; i) von diesen Kondensationsprodukten wurden keine IR-Spektren aufgenommen.

Tabelle 4

Bezeichnung	Rkzt. Stdn.	Kp. °C/mm	n_D^{20}	C=N cm ⁻¹	Ausb. %	Summenformel MG	Analyse ber./gef. %		
							C	H	N
2-Dimethylamino-4-[butylden-(2')-amino]-2-methylpentan	a)	92—94/10	1,4510	1670	72,1	C ₁₂ H ₂₆ N ₂ 198,4	72,65	13,21	14,12
	d)	farblose Flüssigkeit		f)	74,7		72,61	13,09	14,12
2-Dimethylamino-4-[octylden-(2')-amino]-2-methylpentan	a)	153—155/14	1,4550	1670	82,7	C ₁₆ H ₃₄ N ₂ 254,5	75,52	13,47	11,01
		farblose Flüssigkeit					75,46	13,47	10,73
2-Dimethylamino-4-[4'-methylpentylden-(2')-amino]-2-methylpentan	a)	116—118/13	1,4510	1665	70,8	C ₁₄ H ₃₀ N ₂ 226,4	74,24	13,36	12,37
	c)	farblose Flüssigkeit		f)	74,8		74,01	13,42	12,27
2-Dimethylamino-4-[1'-phenyläthyliden-(1')-amino]-2-methylpentan	a)	163—166/16	1,5190	1635	77,6	C ₁₆ H ₃₀ N ₂ 246,4	78,01	10,63	11,37
	c)	farblose, ölige Flüssigkeit		f)	78,5		78,03	10,79	11,42
2-Dimethylamino-4-cyclopentylidenamino-2-methylpentan	a)	120—124/13	1,4720	1680	81,2	C ₁₃ H ₂₈ N ₂ 210,5	74,21	12,46	13,32
		farblose Flüssigkeit					74,60	12,74	13,42
2-Dimethylamino-4-cyclohexylidenamino-2-methylpentan	a)	120—122/10	1,4739	f)	69,7	C ₁₄ H ₃₀ N ₂ 224,3	74,93	12,58	12,48
	b)	farblose Flüssigkeit			79,0		74,71	12,38	12,47
2-Dimethylamino-4-[2',2',6',6'-tetramethylpiperidyliden-(4')-amino]-2-methylpentan	a)	140—142/3	1,4800	1665	68,6	C ₁₇ H ₃₅ N ₃ 281,5	72,54	12,58	14,93
	e)	gelbe, ölige Flüssigkeit			g)		72,80	12,31	15,22

a) in Benzol; b) in Toluol; c) in Benzol + HCl; d) in Benzol + Ammoniumchlorid; e) in Trichloräthylen; f) von diesen Kondensationsprodukten wurden keine IR-Spektren aufgenommen; g) Endprodukt; gelbe, bei 40—150°C/1 mm siedende Flüssigkeit und teerer Destillationsrückstände.

Tabelle 5

Bezeichnung	Rkzt. Stdn.	Kp. °C/mm	n_D^{20}	Ausb. %	Summenformel MG	Analyse ber./gef. %		
						C	H	N
1, 2, 3, 4, 4, 6-Hexamethyl-2-äthylhexahydropyrimidin	a) 336	82—85/11	1,4620	30,3	$C_{12}H_{26}N_2$	72,66	13,21	14,12
	c) 24	farblose Flüssigkeit		51,0	198,4	72,40	13,13	14,20 f)
	d) 11	keit		—				
	e) 45			36,4				
1, 3, 4, 4, 6-Pentamethyl-2, 2-tetramethylen-hexahydropyrimidin	b) 6	112—114/10	1,4860	64,7	$C_{13}H_{26}N_2$	74,20	12,46	13,31
	d) 0,5	farblose Flüssigkeit		—	210,4	73,85	12,82	13,20 f)
	e) 2	keit		79,5				
1, 3, 4, 4, 6-Pentamethyl-2, 2-pentamethylen-hexahydropyrimidin	b) 10	98—94/1,5 schwach gelbliche Flüssigkeit	1,4885	60,1	$C_{14}H_{28}N_2$	74,93	12,58	12,48
					224,4	74,65	12,75	12,41 f)

a) in Benzol; b) in Toluol; c) in Benzol + Ammoniumchlorid; d) in Tetrachlorkohlenstoff; e) in Trichloräthylen; f) N-Bestimmung nach KJELDAHL.

23*
 Tabelle 6

Bezeichnung	Kp. °C/mm	n_D^{20}	Ausb. %	Summenformel MG	Analyse ber./gef. % C H N
2-Amino-4-[4'-methylpentyl-(2')-amino]-2-methylpentan	102—104/12 farblose Flüssigkeit	1,4410	76,5	$C_{12}H_{28}N_2$ 200,4	71,92 14,08 13,99 72,02 14,22 14,13
Bis-dichloracetat	Fp.: 132—135 °C farblose Kristalle aus Isopropanol/Äther	—	—	$C_{10}H_{32}Cl_4N_2O_4$ 458,3	7,04 6,96 6,11 6,17
2-Amino-4-[2', 2', 6', 6'-tetramethyl- piperidyl-(4')-amino]-2-methylpentan	149,5—151,5/11 farbloses Öl, erstarrt langsam, Fp.: 28— 40 °C	1,4712	81,4	$C_{15}H_{33}N_3$ 255,5	13,02 13,16 16,45 16,34
Disalicylat	Fp.: 229—231 °C farblose Nadeln aus Isopropanol	—	—	$C_{20}H_{48}N_3O_6$ 531,7	8,53 8,68 7,90 7,86
2-Methylamino-4-[butyl-(2')-amino]-2- methylpentan	88—92/12 farblose Flüssigkeit	1,4432	71,4	$C_{11}H_{26}N_2$ 186,3	14,06 14,18 15,04 14,94
2-Methylamino-4-[octyl-(2')-amino]-2- methylpentan	144—145,5/12 farblose Flüssigkeit	1,4491	81,0	$C_{15}H_{34}N_2$ 242,5	74,29 14,17 11,55 11,77
2-Methylamino-4-[4'-methylpentyl-(2')- amino]-2-methylpentan	108—110/11 farblose Flüssigkeit	1,4432	78,8	$C_{13}H_{30}N_2$ 214,4	72,88 14,10 13,07 72,64 13,98 13,11
2-Methylamino-4-(1'-phenyläthyl- amino)-2-methylpentan	148—149/11 schwach gelbliches Öl	1,5002	89,3	$C_{15}H_{30}N_2$ 234,4	76,86 11,18 11,95 76,74 11,20 11,84
2-Methylamino-4-cyclohexylamino-2- methylpentan	145—146/18 farblose Flüssigkeit	1,4700	77,7	$C_{13}H_{28}N_2$ 212,4	73,51 13,29 13,19 73,21 13,22 13,20
2-Methylamino-4-cyclopentylamino-2- methylpentan	132—133/21 farblose Flüssigkeit	1,4652	81,8	$C_{13}H_{28}N_2$ 198,4	72,65 13,21 14,12 72,45 13,42 14,07

Tabelle 6 (Fortsetzung)

Bezeichnung	Kp. °C/mm	n_D^{20}	Ausb. %	Summenformel MG	Analyse ber./gef. %		
					C	H	N
2-Methylamino-4-[2', 2', 6', 6'-tetra- methyl-piperidyl-(4')-amino]-2-methyl- pentan Disalicylat	136—137/14 farbloses Öl Fp.: 214—216 °C farblose Kristalle aus Isopropanol/Alkohol/ Äther	1,4720 —	87,2 —	$C_{13}H_{30}N_3$ 269,5 $C_{30}H_{47}N_3O_6$ 545,7	71,31 71,50 66,03 66,26	13,09 13,00 8,68 8,80	15,59 15,56 7,72 7,70
2-Dimethylamino-4-cyclohexylamino-2- methylpentan	123—124,5/11 schwach gelbliche Flüssigkeit	1,4640	62,0	$C_{11}H_{30}N_2$ 226,4	74,27 74,55	13,36 13,32	12,37 12,51
2-Dimethylamino-4-[2', 2', 6', 6'-tetrame- thylpiperidyl-(4')-amino]-2-methylpentan	156—159/11 gelbliches Öl	1,4690	64,3	$C_{17}H_{32}N_3$ 283,5	72,02 72,01	13,16 13,18	14,82 15,11

werden in 75 g absolutem Alkohol auf 70 °C erwärmt und unter Rühren 9,2 g Natrium eingetragen. Gegen Ende der Reaktion wird das Reaktionsgemisch noch 0,5–1 Stunde auf 90–100 °C erhitzt, um restliches Natrium zu lösen. Nach dem Abkühlen des Reaktionsgemisches auf 30–40 °C werden zunächst 75 ml 2n-Salzsäure und anschließend konzentrierte Salzsäure unter Rühren und Kühlen bis zur mineral-sauren Reaktion zugetropft. Aus dem salzsauren Reaktionsgemisch werden der Alkohol und das Wasser abdestilliert und der Trockenrückstand mit konzentrierter Natronlauge alkalisiert. Das alkalische Reaktionsgemisch wird abgesaugt, der Frittenrückstand mit Äther gewaschen und das wäßrige Filtrat ausgeäthert. Von den vereinigten, über Natriumhydroxid getrockneten Ätherextrakten destilliert man den Äther über Kalzium- oder Bariumoxid ab und destilliert den Rückstand im Vakuum: 23,5 g 2-Methylamino-4-[2',2',6',6'-tetramethyl-piperidyl-(4')-amino]-2-methylpentan vom $K_{p,4}$: 136–137 °C, n_D^{20} : 1,4720, farbloses Öl.

Analyse vgl. Tab. 6.

Die durch Hydrierung von Ketiminen analog Beispiel 6 erhaltenen 2,4-Diamino-2-methylpentan-Derivate sind in Tab. 6 zusammengestellt.

7. Hydrierende Spaltung von 2,2-Pentamethylen-4,4,6-trimethylhexahydropyrimidin: Analog Beispiel 6 wird eine Lösung von 19,6 g 2,2-Pentamethylen-4,4,6-trimethylhexahydropyrimidin in 75 g absolutem Alkohol mit 9,2 g Natrium behandelt. Auch die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches nach Lösung des Natriums erfolgt wie im Beispiel 6 beschrieben. Man erhält nach Destillation des vom Lösungsmittel befreiten Ätherextraktes im Vakuum über eine kurze Vigreuxkolonne 5,4 g (46,4% d. Th.) 2,4-Diamino-2-methylpentan ($K_{p,11}$: 45–50 °C, n_D^{20} : 1,4410) und 5 g einer bei 50–121 °C/11 mm siedenden farblosen Flüssigkeit. Nach Redestillation der zweiten Fraktion werden neben 0,8 g eines bei 47–120 °C/11 mm siedenden farblosen Zwischenlaufes 3,2 g (16,1% d. Th.) 2-Amino-4-cyclohexylamino-3-methylpentan oder 2-Cyclohexylamino-4-amino-2-methylpentan bzw. ein Gemisch aus beiden Verbindungen erhalten: (farblose Flüssigkeit vom $K_{p,11}$: 120–122 °C, n_D^{20} : 1,4680).

$C_{12}H_{26}N_2$ (198,4) ber.: C 72,65; H 13,21; N 14,12;
gef.: C 72,85; H 12,90; N 14,42.

Für die Ausführung der Elementaranalysen danken wir Fräulein Dipl.-Chem. ERIKA BEUTLER, VEB Arzneimittelwerk Dresden.

Radebeul, VEB Arzneimittelwerk Dresden, Forschungsabteilung 1.

Bei der Redaktion eingegangen am 28. Dezember 1967.