

Synthese 2-substituierter Imidazoline: 2-Benzylimidazolin.

2. Mitteilung über Amidine.

Von

G. Kubiczek und A. Smahel.

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

(Eingelangt am 11. Dez. 1948. Vorgelegt in der Sitzung am 13. Jan. 1949.)

Bereits vor längerer Zeit¹ haben wir uns mit dem Verhalten und den Eigenschaften von Amidinen befaßt. Damals konnte im Falle des N,N'-Di-m-tolyl-benzamidins gezeigt werden, daß die katalytische Hydrierung mit Palladiummohr den Benzoesäurerest des Amidins in den C-gleichzahligen Kohlenwasserstoff, das Toluol, überführte und somit die Carboxylgruppe zur CH₃-Gruppe reduzierte.

Da von zyklisierten Amidinen ein besonderes Verhalten zu erwarten war, haben wir uns mit den einfachsten Vertretern derselben, den 2-substituierten Imidazolinen näher beschäftigt, zumal dem 2-Benzylimidazolin, dem 2-[Naphthyl-(1')-methyl]-imidazolin, dem 2-[(N-Phenyl-N-benzyl)-aminomethyl]-imidazolin und dem 2-(3',4',5'-Trimethoxy)-benzylimidazolin in Form der Chlorhydrate große medizinische Bedeutung zukommt. Weiters haben zahlreiche, in Stellung 2 mit den verschiedensten Substituenten alkylierte Derivate umfassende technische Verwendung (z. B. als Wasch- und Flotationsmittel, in der Desinfektion usw.) gefunden.

Die bisher bekannten Methoden zur Synthese dieser Körperklassen beruhen in der Hauptsache auf der Kondensation von Äthylendiamin mit Säuren oder deren Derivaten. So liefert die Erhitzung von N,N'-diacylierten Äthylendiaminen im HCl-Strom nach Hofmann² in mäßiger Ausbeute 2-Alkylimidazoline. Forssel³ setzt Äthylendiaminhydrat mit Thioamiden um, Ladenburg⁴ Äthylendiaminchlorhydrat mit Natrium-

¹ G. Kubiczek, Mh. Chem. **74**, 100 (1943).

² A. W. Hofmann, Ber. dtsh. chem. Ges. **21**, 2332 (1888).

³ G. Forssel, Ber. dtsh. chem. Ges. **24**, 1846 (1891); **25**, 2132 (1892).

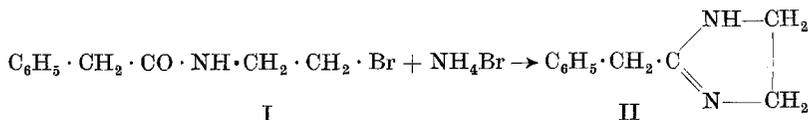
⁴ A. Ladenburg, Ber. dtsh. chem. Ges. **27**, 2952 (1894).

salzen von Fettsäuren. Patente der Firmen I. G. Farben und Ciba⁵ kondensieren Äthylendiamin mit Imidoäthern, die gleichen Firmen und *Waldmann* und *Chwala*⁶ verwenden freie Säuren bzw. deren Ester und kondensieren diese mit Äthylendiamin, dessen Salzen oder Substitutionsprodukten. Auch die Erhitzung eines monoacylierten Äthylendiaminchlorhydrats⁶ liefert in guter Ausbeute 2-substituierte Imidazoline. *Hill* und *Aspinall*⁷ setzen Säureester mit wasserfreiem Äthylendiamin um, wobei sie zunächst das Monoamid des Äthylendiamins erhalten, das dann später mit oder ohne Kondensationsmittel ringgeschlossen wird. Ausgezeichnete Ausbeuten liefert das Verfahren von *Oxley* und *Short*,⁸ bei dem Nitrile mit verschiedenen Salzen des Diamins (z. B. p-Toluolsulfonaten) umgesetzt werden.

Die einzige uns bisher bekannte Arbeit, die unter anderem auch zur Darstellung von lediglich in Stellung „2“ alkylierten Imidazolinen ohne Verwendung von Äthylendiamin führte, wurde von *Stollé* und Mitarbeitern⁹ veröffentlicht. Er setzte Aminobromäthanhydrobromid mit Imidoäthern in Gegenwart von Natriumäthylat um, erhielt jedoch Ausbeuten, die gerade zur Identifizierung der Reaktionsprodukte hinreichten.

Die nicht unerhebliche Giftigkeit des Äthylendiamins und Beschaffungsschwierigkeiten veranlaßten uns, nach Darstellungsmethoden für 2-substituierte Imidazoline zu suchen, die auf die Verwendung dieses Stoffes verzichten. Wir beschränkten uns zunächst auf die Darstellung des 2-Benzylimidazolins und konnten diese Verbindung auf drei verschiedenen Wegen tatsächlich erhalten:

a) Bei der trockenen Erhitzung von Phenylelessigsäure-(β -bromäthylamid) (I), das nach der Vorschrift von *Elfeldt*¹⁰ aus Phenylelessigsäurechlorid und Aminobromäthanhydrobromid (IV) hergestellt worden war, mit Ammonbromid oder Ammonchlorid entstand das gesuchte Imidazolium (II) in 24% Ausbeute, während die Umsetzung von I mit wäßrigem Ammoniak zur Spaltung der Amidbindung führte.



⁵ I. G. Farben Akt.-Ges., F. P. 671362 (1929). — Ciba, D. R. P. 615227 (1934).

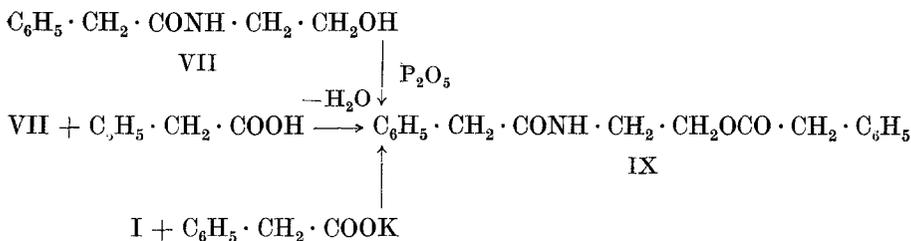
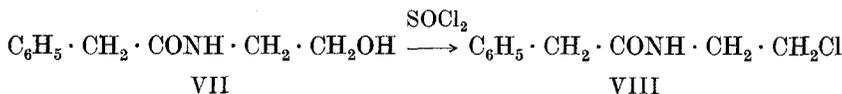
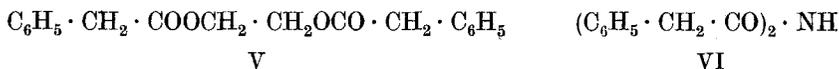
⁶ *E. Waldmann* und *A. Chwala*, F. P. 796917 (1935); F. P. 811423 (1936); D. R. P. 664475 (1936); Ber. dtsh. chem. Ges. **74**, 1763 (1941). — I. G. Farben Akt.-Ges., E. P. 492812 (1937); F. P. 835426 (1938). — Ciba, D. R. P. 687196 (1938); E. P. 514411 (1938).

⁷ *A. J. Hill* und *S. R. Aspinall*, J. Amer. chem. Soc. **61**, 822, 3195 (1939).

⁸ *P. Oxley* und *W. F. Short*, J. chem. Soc. London **1947**, 497.

⁹ *R. Stollé*, *M. Merkle* und *F. Hanusch*, J. prakt. Chem. **140**, 59 (1934).

¹⁰ *P. Elfeldt*, Ber. dtsh. chem. Ges. **24**, 3218 (1891).



Experimenteller Teil.

2-Benzyl-imidazolin.

a) 0,50 g Phenylelessigsäure-(β -brom-äthylamid) (I) und 2,00 g Ammonbromid wurden 4 Stunden auf 250° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit 50 ml 25%iger wäßriger HCl und etwas Alkohol digeriert, von Unlöslichem abfiltriert und die nichtbasischen Anteile mit Chloroform entfernt. Die wäßrige salzsaure Lösung wurde mit NaOH stark alkalisch gemacht und mit Chloroform ausgezogen. Der nach dem Abdampfen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wurde bei 3 Torr und 150 bis 180° (Luftbad) destilliert. Das alsbald erstarrende grünliche Öl wog 0,08 g (24%) und gab mit Pikrinsäure in wäßrig-alkoholischer Lösung das bei 147° schmelzende Pikrat des 2-Benzyl-imidazolins. Die Mischprobe mit auf anderem Wege hergestelltem gab keine Depression.

$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{O}_7\text{N}_5$. Ber. C 49,36, H 3,88. Gef. C 49,50, H 4,07.

b) 0,50 g Phenylelessigsäureamid (III) und 0,80 g Aminobromäthanhydrobromid (IV) wurden 3 $\frac{1}{2}$ Stunden auf 200° erhitzt. Hierauf wurde mehrmals mit heißer 10%iger HCl ausgezogen, vom Unlöslichen abgetrennt und die wäßrige salzsaure Lösung nach Unterschichten mit Chloroform stark alkalisch gemacht und mehrmals ausgeschüttelt. Die Chloroformauszüge wurden vereinigt, das Chloroform entfernt und der Rückstand bei 5 Torr destilliert. Bei 150 bis 180° (Luftbad) gingen 0,10 g (17%) Base über, deren Pikrat bei 145 bis 146° und in der Mischprobe mit reinem 2-Benzyl-imidazolinpikrat bei 146 bis 147° schmolz.

$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{O}_7\text{N}_5$. Ber. C 49,36, H 3,88. Gef. C 49,34, H 4,02.

c) 1,00 g Phenylelessigsäureamid (III) wurde mit 2,00 g Äthylenbromid auf 170° erhitzt und gleichzeitig ein lebhafter Ammoniakstrom

durchgeleitet. Nach 30 Min. erstarrte der Kolbeninhalt, doch wurde das Erhitzen in NH_3 -Atmosphäre noch weitere $2\frac{1}{2}$ Stunden bei 200° fortgesetzt. Nach dem Erkalten wurden 2 ml 20%ige wäßrige NaOH zugefügt und sofort mit Chloroform extrahiert. Nach Verjagen des Chloroforms wurde der Rückstand bei 3 Torr und 150 bis 180° (Luftbad) übergetrieben, wobei 0,19 g (16%) Base erhalten wurden. Auch ihr Pikrat erwies sich als ident mit 2-Benzyl-imidazolinpikrat.

$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{O}_7\text{N}_5$. Ber. C 49,36, H 3,88. Gef. C 49,30, H 4,01.

Phenylelessigsäure-(β -oxy-äthylamid) (VII). 4,50 g Phenylelessigsäure und 2,00 g β -Aminoäthylalkohol wurden 6 Stunden auf 200° und 2 Stunden auf 220° erhitzt. Das erhaltene Produkt wurde sofort bei 2 Torr und 180 bis 200° (Luftbad) destilliert. Ausbeute 3,50 g (59%) erstarrendes Öl, das nach Umlösen aus Äther-Petroläther bei 59 bis 61° schmolz (farblose Nadeln).

$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}$. Ber. C 67,01, H 7,31, N 7,82, Mol.-Gew. 179,2.
Gef. C 66,85, H 7,40, N 7,86, Mol.-Gew. 179,3.

1,00 g Phenylelessigsäure-(β -brom-äthylamid) (I) wurde in 10 ml Äthylalkohol gelöst, mit 2,30 g frisch vorbereitetem Silberoxyd, in 20 ml Alkohol suspendiert, versetzt und 15 Min. auf dem Wasserbad erhitzt. Das überschüssige Silberoxyd und das gebildete AgBr wurden abfiltriert, das Filtrat zur Trockne gebracht und der Rückstand wie oben destilliert. Ausbeute 0,60 g (81%). Schmp. 60 bis 61° . Mischprobe mit der oben erhaltenen Substanz 60 bis 61° .

$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}$. Ber. N 7,82. Gef. N 7,89.

Phenylelessigsäure-(β -chloräthylamid) (VIII). 0,50 g Phenylelessigsäure-(β -oxyäthylamid) (VII), gelöst in 10 ml alkoholfreiem Chloroform, wurden mit 0,80 g Thionylchlorid versetzt und bis zur Beendigung der HCl-Entwicklung am Wasserbad erhitzt. Nach Eindampfen im Vak. und Auskochen des Rückstandes mit Äther schieden sich farblose Nadeln ab, deren Schmp. bei etwa 117° lag. Ausbeute 0,60 g (99%). Die Kristalle nahmen aus der Luft bzw. beim Umlösen aus Alkohol-Äther aus den Lösungsmitteln begierig Wasser auf und bildeten ein Monohydrat, das bei 147 bis 148° schmolz.

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{ONCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$. Ber. Cl 16,44, Mol.-Gew. 215,7.
Gef. Cl 16,34, Mol.-Gew. 216,1.

Einwirkung von P_2O_5 auf Phenylelessigsäure-(β -oxy-äthylamid) (VII), Phenylelessigsäure-(β -phenylelessigsäureamid)-äthylester (IX). 0,50 g Phenylelessigsäure-(β -oxy-äthylamid) (VII) wurden in 10 ml alkoholfreiem Chloroform gelöst und mit 0,80 g P_2O_5 3 Stunden am Wasserbad erhitzt. Das Chloroform wurde abgossen, der Bodenkörper mit Wasser und Chloroform eluiert, die Chloroformlösungen vereinigt und im Vak. abgedampft. Der Rückstand wurde bei 3 Torr und 160 bis 180° (Luftbad) destilliert. Neben etwas Phenylelessigsäure wurden 0,35 g (84%) eines bald erstarrenden farblosen Öls erhalten, das nach Umlösen aus Alkohol-Äther bei 92 bis 93° schmolz. Aus der wäßrigen Lösung konnte kein basischer Anteil erhalten werden. Durch Mischprobe mit den im nachfolgenden beschriebenen Amidestern (IX), deren Konstitution aus der Synthese hervorgeht, war der Aufbau der bei 92 bis 93° schmelzenden Kristalle bewiesen.

$C_{18}H_{19}O_3N$. Ber. C 72,71, H 6,44, N 4,71, Mol.-Gew. 297,3.
Gef. C 72,64, H 6,46, N 4,87, Mol.-Gew. 301,4.

Phenylessigsäure-(β -phenylessigsäureamid)-äthylester (IX). 1,00 g Phenylessigsäure-(β -oxy-äthylamid) (VII) und 0,85 g Phenylessigsäure wurden $1\frac{1}{2}$ Stunden auf 160 bis 180° und 1 Stunde auf 200° erhitzt und das Reaktionsprodukt bei 3 Torr destilliert. Bei 180 bis 200° (Luftbad) wurden 0,50 g (30%) erstarrendes farbloses Öl erhalten, das nach Umlösen aus Alkohol-Äther bei 92 bis 93° schmolz.

$C_{18}H_{19}O_3N$. Ber. C 72,71, H 6,44. Gef. C 72,41, H 6,38.

1,00 g phenylessigsäures Kalium,¹¹ gelöst in 25 ml Alkohol, wurde mit 1,40 g Phenylessigsäure-(β -brom-äthylamid) (I) in 20 ml Alkohol versetzt und 12 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Nach Abtrennung des gebildeten Kaliumbromids wurde die alkohol. Lösung vom Alkohol befreit und der Rückstand bei 4 Torr destilliert. Nach 0,23 g Phenylessigsäure wurden bei 160 bis 180° 1,33 g farbloses Öl erhalten, das nach Umlösen aus Alkohol-Äther bei 92 bis 93° schmelzende Kristalle (IX) gab.

$C_{18}H_{19}O_3N$. Ber. N 4,71, Gef. N 5,02.

α,β -Diphenylessigsäure-glykolester (V). Bei der Einwirkung von Phenylessigsäureamid (III) auf Äthylenbromid unter verschiedenen Bedingungen erhielten wir zumeist in etwa 15 bis 20% Ausbeute eine kristallisierte Verbindung, die stickstofffrei war. Ihre Analysenzahlen ergaben die Bruttoformel $C_{18}H_{18}O_4$:

$C_{18}H_{18}O_4$. Ber. C 72,47, H 6,08, Mol.-Gew. 298,3.
Gef. C 72,64, H 6,29, Mol.-Gew. 296,7.

Die Behandlung mit wäßrigem Ammoniak ergab als kristallisierten Anteil lediglich reines Phenylessigsäureamid (III).

Da die Annahme nahe lag, daß es sich hier um den Diester der Phenylessigsäure und des Glykols handelte, haben wir diese Verbindung dargestellt: 2,70 g Phenylessigsäurechlorid wurden mit 0,40 g Glykol vermischt und 12 Stunden am Wasserbad erwärmt. Die Reaktionsmasse wurde in Äther aufgenommen, mit verd. Sodalösung gewaschen, der Äther verjagt und der Rückstand bei 1 Torr destilliert: Nach einem Vorlauf (0,60 g) bei 120 bis 160° (Monoester?) erhielten wir bei 170 bis 190° (Luftbad) 1,50 g (78%) farbloses Öl, das nach Umlösen aus Alkohol-Wasser bei 48 bis 50° schmelzende Nadeln gab. Die Mischprobe mit der obigen Substanz ergab keine Schmelzpunktsdepression.

$C_{18}H_{18}O_4$. Ber. C 72,47, H 6,08, Mol.-Gew. 298,3.
Gef. C 72,29, H 6,13, Mol.-Gew. 295,2.

Die Einwirkung von wäßrigem Ammoniak lieferte auch hier in quantitativer Ausbeute Säureamid (III).

¹¹ Phenylessigsäures Kalium stellten wir auf folgendem Weg her: 2,00 g Phenylessigsäure wurden in möglichst wenig heißem Wasser gelöst und mit festem Kaliumkarbonat neutralisiert. Nun wurde zur Trockne gedampft und aus absol. Alkohol und Äther umgelöst. Farblose Blättchen. Schmp. 215 bis 217°.