

## Neue Synthese von in Stellung 2 substituierten Imidazolen.

4. Mitteilung über Amidine.

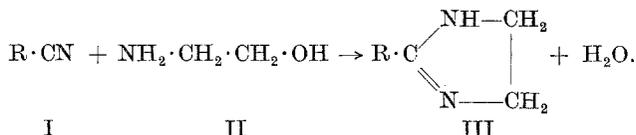
Von

G. Kubiczek und L. Neugebauer.

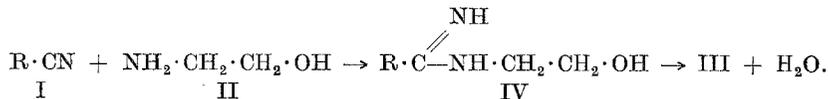
Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

(Eingelangt am 14. Mai 1949. Vorgelegt in der Sitzung am 9. Juni 1949.)

Wie wir bereits in unserer 2. Mitteilung<sup>1</sup> zeigen konnten, lassen sich in Stellung 2 substituierte Imidazole auch ohne Verwendung von Äthylendiamin in brauchbaren Ausbeuten herstellen. In Fortsetzung unserer Untersuchungen fanden wir, daß sich aus Colamin (Monoäthanolamin) und Nitrilen bei Gegenwart von Kondensationsmitteln Imidazole aufbauen lassen. Als Kondensationsmittel verwendeten wir Phosphoroxychlorid, p-Toluolsulfonsäurechlorid, Zinkchlorid, Chlorzinkammoniak, Zinkchlorid + Ammonchlorid.



*Oxley* und *Short*<sup>2</sup> sind der Ansicht, daß die Reaktion zwischen Nitrilen und primären Aminen zu Amidinen führt, die dann gegebenenfalls zu Imidazolen weiterreagieren. Bei der Verwendung von Colamin und einem Nitril würde so in analoger Weise die Verbindung IV entstehen, die unter Wasserabspaltung Ringschluß zu III gibt:

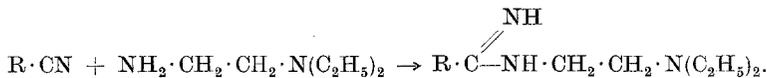


Wir konnten das Amidin IV nicht isolieren, da dieses bei unseren Reaktionsbedingungen scheinbar sofort Imidazolin III gibt. Auch *Oxley*

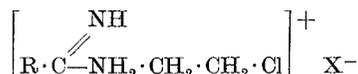
<sup>1</sup> G. Kubiczek und A. Smahel, Mh. Chem. 80, 389 (1949).

<sup>2</sup> P. Oxley und W. F. Short, J. chem. Soc. London 1947, 497.

und *Short* gelang es bei der Verwendung von Äthylendiamin nicht, das entsprechende Amidin zu erhalten, doch konnte *J. Miller* (s. *Oxley* und *Short*<sup>2)</sup> zeigen, daß bei Alkylierung der einen Aminogruppe des Äthylendiamins durch zwei Äthylreste das erwartete Amidin entstand:



Da Versuche, die Reaktion zwischen Colamin und Nitrilen ohne die Anwendung von Kondensationsmitteln zu bewerkstelligen, fehlschlagen, kann die Möglichkeit der Bildung anderer Zwischenprodukte nicht ausgeschlossen werden, sofern man nicht annimmt, daß die Kondensationsmittel lediglich zur Bildung der Amidinzwischenstufe dienen. So ist es durchaus möglich, daß die Verwendung von z. B. Phosphoroxychlorid zunächst eine Substitution der Hydroxylgruppe des Colamins zum  $\beta$ -Aminochloräthan bewirkt. Dieses kann dann, entsprechend der Ansicht von *Oxley* und *Short*, mit Nitril über das Amidiniumsalz der Formel



zum Imidazolin reagieren. Wie wir an anderer Stelle<sup>3</sup> berichten, gelang es uns tatsächlich, aus Nitril und  $\beta$ -Aminochloräthanhydrochlorid Imidazoline zu erhalten.

Die Annahme, daß zunächst aus dem Colamin durch den Einfluß der Kondensationsmittel (z. B. Zinkchlorid) Wasser abgespalten wird und das hierbei entstandene Äthylenimin (Vinylamin) durch Anlagerung an die CN-Bindung Imidazolin bildet, glauben wir vernachlässigen zu können, da wir bei Versuchen, aus frischem Äthylenimin und Nitril zu Imidazolinen zu gelangen, keinen Erfolg hatten.

Es schien uns vor allem von Bedeutung, die Wirksamkeit der von uns verwendeten Kondensationsmittel kennenzulernen. Darüber hinaus wurde die Reaktion auf Nitrile aliphatischen, aromatischen und gemischt aliphatisch-aromatischen Typs angewendet. Im allgemeinen läßt sich sagen, daß die Ausbeuten in der Reihenfolge Phosphoroxychlorid, *p*-Toluolsulfonsäurechlorid, Zinkchlorid, Chlorzinkammoniak, Zinkchlorid + Ammonchlorid steigen. In Hinsicht auf die Art des Nitrils konnte keine Besonderheit festgestellt werden, doch gab Benzylcyanid die beste Ausbeute an entsprechendem Imidazolin (2-Benzylimidazolin).

### Experimenteller Teil.

#### *Kondensation mit Phosphoroxychlorid.*

1. *2-Benzyl-imidazolin.* 1,40 g Benzylcyanid wurden mit 0,80 g Monoäthanolaminhydrochlorid und 1,50 g POCl<sub>3</sub> versetzt und in einem Bad von

<sup>3</sup> Mh. Chem. 80, 812 (1949).

200 bis 210° 4 Stdn. erhitzt. Unter HCl-Entwicklung wurde die Reaktionsmasse alsbald homogen. Nach dem Erkalten wurde in wäßriger HCl aufgenommen und mit Chloroform die neutralen und sauren Anteile entfernt. Die wäßrige salzsaure Lösung wurde mit NaOH deutlich alkalisch gemacht und mit Chloroform extrahiert. Nach Entfernung des Chloroforms und Destillation des Rückstandes bei 1 Torr und 120 bis 140° (Luftbad, Kugelrohrmethode nach *E. Späth*) erhielten wir 0,14 g 2-Benzyl-imidazolin (rd. 7% Ausbeute)<sup>4</sup>. Pikrat Schmp. 147°, die Mischprobe gab keine Depression.

#### *Kondensation mit p-Toluolsulfonsäurechlorid.*

2. *2-Benzyl-imidazolin*. 1,40 g Benzylecyanid wurden mit 0,80 g Monoäthanolaminhydrochlorid und 1,55 g p-Toluolsulfonsäurechlorid versetzt und 2 Stdn. in einem Bad von 190 bis 200° belassen. Das Reaktionsgemisch wurde alsbald unter HCl-Entwicklung homogen. Nach dem Erkalten erfolgte die weitere Aufbereitung wie im Versuch 1 und gab nach der Destillation 0,19 g (10%) 2-Benzyl-imidazolin. Pikrat Schmp. 147° (Mischprobe).

#### *Kondensation mit Zinkchlorid.*

3. *2-Phenyl-imidazolin*. In eine Lösung von 19,80 g Zinkchlorid in 15,00 g Benzonitril, die sich in einem Heizbad von 200 bis 210° befand, wurden im Laufe von 1 Stde. unter Rühren 10,35 g Monoäthanolamin eingetropt und 1½ Stdn. bei etwa 210° belassen. Das Reaktionsprodukt wurde nach dem Erkalten zerkleinert, mit Alkohol und 11,40 g fester NaOH versetzt und kurze Zeit am Rückfluß erwärmt. Nach Abtrennung vom ausgefällten Zinkhydroxyd wurde der Alkohol abdestilliert. Der Rückstand wurde mit wäßriger HCl versetzt; hierbei ging der größte Teil des 2-Phenyl-imidazolins in Lösung, doch schied sich ein in Chloroform unlösliches Öl ab, das in der Hauptsache aus basischen Nebenprodukten und Zinkchlorid (die Ausfällung des Zinks mit NaOH in Alkohol ist unvollständig) bestand und noch etwas 2-Phenyl-imidazolin enthielt. Die wäßrige salzsaure Lösung und das Öl wurden zur Eliminierung neutraler und saurer Anteile gemeinsam mit Chloroform ausgeschüttelt und dieses verworfen. Durch Zusatz von starker wäßriger NaOH bis zur deutlich alkalischen Reaktion wurde das 2-Phenyl-imidazolin in Freiheit gesetzt und das Öl zerlegt. Die Basen wurden in Chloroform aufgenommen und nach Entfernen des Lösungsmittels der Destillation bei 1 Torr unterworfen. Bei 130 bis 145° (Luftbad) gingen 2,73 g (13%) 2-Phenyl-imidazolin über. Pikrat Schmp. 241° (Mischprobe).

$C_{15}H_{13}O_7N_5$ . Ber. N 18,66. Gef. N 18,36.

4. *2-n-Butyl-imidazolin*. In eine Lösung von 4,10 g Zinkchlorid in 2,50 g n-Valeronitril, die sich in einem Bad von 190 bis 200° befand, wurden in 45 Min. unter Rühren 2,14 g Monoäthanolamin eingetropt und 1¾ Stdn. bei dieser Temp. gehalten. Die weitere Aufbereitung erfolgte unter Zusatz von 2,50 g fester NaOH wie im Versuch 3. Die Destillation bei 40 Torr und 130 bis 145° (Luftbad) ergab 0,34 g (9%) 2-n-Butyl-imidazolin. Pikrat Schmp. 126° (Mischprobe).

$C_{13}H_{17}O_7N_5$ . Ber. N 19,71. Gef. N 19,50.

<sup>4</sup> Alle Ausbeuteangaben beziehen sich stets auf die Menge des eingesetzten Nitrils.

5. *2-Benzyl-imidazolin*. Zu 20,00 g Benzylecyanid, in dem 23,00 g Zinkchlorid gelöst waren, wurden unter Rühren innerhalb 1 Stde. 10,04 g Monoäthanolamin eingetropt (Heizbad 200 bis 210°) und das Gemisch eine weitere Stde. bei gleicher Temp. belassen. Die Reaktionsmasse wurde zerkleinert, mit Alkohol und 13,70 g fester NaOH versetzt und wie im Versuch 3 aufgearbeitet. Die Destillation bei 1 Torr und 120 bis 140° (Luftbad) ergab 3,00 g (11%) 2-Benzyl-imidazolin. Pikrat Schmp. 148° (Mischprobe).

$C_{16}H_{15}O_7N_5$ . Ber. N 17,90. Gef. N 17,79.

6. *2-[Naphthyl-(1')-methyl]-imidazolin*. Eine Lösung von 9,20 g Zinkchlorid in 11,00 g  $\alpha$ -Naphthylessigsäurenitril, die sich in einem Bad von 190 bis 200° befand, wurde im Laufe von 1 Stde. unter Rühren mit 4,20 g Monoäthanolamin versetzt. Nachdem 1 weitere Stde. bei gleicher Temp. gehalten worden war, wurde das erkaltete Reaktionsgemisch zerkleinert und mit 5,50 g fester NaOH und Alkohol wie im Versuch 3 aufgearbeitet. Wir erhielten nach Destillation bei 1 Torr und 160 bis 180° (Luftbad) 1,30 g (9%) Imidazolin. Pikrat Schmp. 195° (Mischprobe).

$C_{20}H_{17}O_7N_5$ . Ber. N 15,90. Gef. N 15,88.

#### *Kondensation mit Chlorzinkammoniak.*

7. *2-Benzyl-imidazolin*. 0,52 g Monoäthanolamin, 1,00 g Benzylecyanid und 1,50 g Chlorzinkammoniak wurden 2 $\frac{1}{2}$  Stdn. in einem Bad auf 200 bis 220° erhitzt, wobei  $NH_3$  abgespalten wurde. Das erkaltete Reaktionsprodukt wurde in wäßriger HCl aufgenommen, mit Chloroform von neutralen und sauren Anteilen befreit und mit so viel starker wäßriger NaOH versetzt, bis das ausgefallene Zinkhydroxyd in Lösung gegangen war. Die Basen wurden mit Chloroform ausgeschüttelt und der Destillation unterworfen: 0,43 g (30%) 2-Benzyl-imidazolin. Pikrat Schmp. 146° (Mischprobe).

#### *Kondensation mit Zinkchlorid + Ammonchlorid.*

8. *2-Phenyl-imidazolin*. In einer Lösung von 6,60 g Zinkchlorid in 5,00 g Benzonitril wurden 5,20 g Ammonchlorid suspendiert. Die Reaktionsmasse befand sich in einem Heizbad von 200 bis 210°. Im Laufe von 1 Stde. wurden unter Rühren 3,45 g Monoäthanolamin zugetropft und 1 $\frac{1}{2}$  Stdn. bei gleicher Temp. gehalten. Dann wurde unter Zusatz von 7,76 g fester NaOH und Alkohol wie im Versuch 3 weiterverfahren. Wir erhielten 3,85 g (54%) 2-Phenyl-imidazolin vom Schmp. 101°. Pikrat Schmp. 241° (Mischprobe).

9. *2-n-Butyl-imidazolin*. 4,12 g Ammonchlorid wurden in einer Lösung von 5,25 g Zinkchlorid in 3,20 g n-Valeronitril suspendiert. In die Reaktionsmasse, die sich in einem Heizbad von 190 bis 200° befand, wurden im Laufe von 1 Stde. 2,74 g Monoäthanolamin unter Rühren eingetropt und weitere 2 Stdn. auf 210° (Bad) erhitzt. Unter Anwendung von 6,17 g fester NaOH erfolgte die Aufbereitung wie im Versuch 3. Ausbeute an destilliertem 2-n-Butyl-imidazolin vom Schmp. 43,5° 1,49 g (31%). Pikrat Schmp. 125,5° (Mischprobe).

10. *2-Benzyl-imidazolin*. In 10,00 g Benzylecyanid wurden 11,50 g Zinkchlorid gelöst und 9,10 g Ammonchlorid suspendiert. Unter Rühren und Erwärmen in einem Heizbad von 210 bis 220° wurden im Laufe von 30 Min. 5,02 g Monoäthanolamin eingetropt und weitere 1 $\frac{1}{2}$  Stdn. auf gleiche Temp. erhitzt. Unter Verwendung von 13,70 g fester NaOH wurde nach Versuch 3

weiterverfahren. Bei 1 Torr und 120 bis 140° (Luftbad) erhielten wir 9,04 g (66%) 2-Benzyl-imidazolin vom Schmp. 66°. Chlorhydrat Schmp. 174,5° (Mischprobe), Pikrat Schmp. 147,5° (Mischprobe).

11. 2-[Naphthyl-(1')-methyl]-imidazolin. In einer Lösung von 16,30 g Zinkchlorid in 20,00 g  $\alpha$ -Naphthyleessigsäurenitril wurden 12,80 g Ammonchlorid suspendiert. Zu dieser Mischung, die sich in einem Bad von 200 bis 210° befand, wurden in 45 Min. unter Rühren 8,50 g Monoäthanolamin eingetropt. Nach 2stündigem Erhitzen auf gleiche Temp. wurde unter Zusatz von 19,20 g fester NaOH wie im Versuch 3 weitergearbeitet. Die Destillation (1 Torr, 160 bis 180°, Luftbad) ergab 7,56 g (30%) 2-[Naphthyl-(1')-methyl]-imidazolin vom Schmp. 119°. Chlorhydrat Schmp. 257° (Mischprobe), Pikrat Schmp. 197° (Mischprobe).