

# Über Amidine, Imidazoline und Tetrahydropyrimidindionderivate mit Guajacylgruppierung

X. Mitteilung\*: Zur Chemie des Vanillins und seiner Derivate

Von

**K. Kratzl und E. Meisert**

Aus dem I. Chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 19. Juni 1957)

Die Synthesen einfacher Amidine, ausgehend vom Vanillonitril, sowie der Ringschluß mit Äthylendiamin zu den entsprechenden Imidazolinen werden beschrieben. Durch Umsetzung der Amidine mit substituierten Malonestern werden Tetrahydropyrimidindione erhalten.

Zweikernige Imidazoline werden aus Vanillonitril mit Dibromalkanen und nachfolgendem Schmelzen mit dem Toluolsulfonat des Äthylendiamins dargestellt.

## I. Einfache Amidine, Imidazoline und Tetrahydropyrimidindione

In Fortsetzung der Arbeiten dieser Reihe (Einführung von Guajacylsubstituenten in pharmakologisch wirksame Systeme) wurden neue ein- und zweikernige Amidine und Imidazoline bzw. Pyrimidindionderivate hergestellt.

Die am besten geeigneten Synthesewege<sup>1</sup> werden in der nachfolgenden Formelübersicht zusammengestellt. Als Ausgangsprodukt für viele

\* *Druckfehlerberichtigung*: Die letzten Mitteilungen der Reihe „Zur Chemie des Vanillins und seiner Derivate“ von K. Kratzl und Mitarb. sind umzubenennen:

Bisher VI. K. Kratzl, V. Schuller-Götzburg und H. Silbernagel, Mh. Chem. 86, 251 (1955), in VII.

Bisher VII. H. Silbernagel, ibid. 86, 256 (1955), in VIII.

Bisher VIII. G. Billek, ibid. 87, 106 (1956), in IX.

<sup>1</sup> Näheres experimentelles Material siehe Dissertation E. Meisert, Universität Wien (1955).





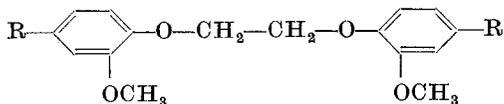
Diese Bis-(4-Amidino-2-methoxy-phenoxy)- $\omega,\omega'$ -alkane (XIII) und die Bis-(4-Imidazolino-2-methoxy-phenoxy)- $\omega,\omega'$ -alkane (XIV) sind über die entsprechenden Dinitrile, die Bis-(4-Cyano-2-methoxy-phenoxy)- $\omega,\omega'$ -alkane (XII) zugänglich.

Die direkte Verätherung des Vanillonitrils (I) erwies sich als gut brauchbare Reaktion. Bei den höheren Gliedern ( $n = 4$  bis 6) tritt der Monobromäthyläther als Nebenprodukt auf, der sich jedoch leicht durch seine Löslichkeit in Äthanol abtrennen läßt. Die Ausbeuten der Dinitrile (XII) waren bei  $n = 1$  17%,  $n = 2$  50%,  $n = 3$  62%,  $n = 4$  50 bis 60%,  $n = 5$  74%,  $n = 6$  63%.

Die Umsetzung der Dinitrile (XII) zu den Diamidinen (XIII) gelang nur in sehr schlechter Ausbeute, obwohl viele Methoden<sup>1</sup> zur Anwendung kamen. Schließlich führte das Verfahren von *Oxley, Short* und *Partridge*<sup>5</sup>, welches in einer Umsetzung des Dinitrils mit Ammoniumsalzen, insbesondere Ammonrhodanid und Ammoniumbenzolsulfonat, im Schmelzfluß bei 200° besteht, einigermaßen zum Ziel. Bei den höherschmelzenden Dinitrilen waren die Ausbeuten unter 1% und es wurden außerdem unreine Produkte erhalten.

Die Bisimidazoline (XIV) hingegen können mittels der Salze des Äthylendiamins, vor allem des p-Toluolsulfonats, bei 200 bis 210° in guter Ausbeute erhalten werden. Auch hier sind die Ausbeuten vorwiegend vom Schmelzpunkt des Dinitrils abhängig. Die Bisimidazoline sind an sich viel stabilere Verbindungen als die entsprechenden Amidine. Diese Eigenschaft verhindert weitere Umsetzungen und Zersetzungen im Schmelzfluß.

In einem Fall ( $n = 2$ ) konnte das Dinitril (XII) dadurch erhalten werden, indem Vanillin mit Dibromäthan zum Dialdehyd (XV) umgesetzt und dessen Dioxim (XVI) dehydratisiert wurde. Die Reaktion des Vanillinnatriums mit Dibromäthan verläuft hier zwar vorwiegend zum Monobromäthyläther, so daß die Ausbeuten niedrig sind. Man kann aber das  $\beta$ -Bromäthylvanillin nochmals mit Vanillinnatrium umsetzen und erhält so den Dialdehyd in einer Ausbeute von 55%.



XV: R = —CHO

XVI: R = —CH=NOH

XII ( $n = 2$ ): R = —CN

## Experimenteller Teil

### I. Einfache Amidine, Imidazoline und Tetrahydropyrimidindione

*Vanillinnoxim*<sup>6</sup>: 51 g Vanillin werden in wenig Äthanol warm gelöst und mit gesättigtem wäßr. Lösungen von 35 g Hydroxylaminchlorhydrat und 27 g Natriumkarbonat versetzt, 3 Stdn. zum Sieden erhitzt und über Nacht stehen gelassen. Ausbeute fast 100%, Schmp. 121°.

*Acetylvanillonitril*<sup>7</sup>: 50 g Vanillinoxim werden mit 80 ml Essigsäureanhydrid und 10 g Natriumacetat 4 bis 5 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt und danach gekühlt. Nach Absaugen werden die Kristalle mit Wasser gewaschen, die Mutterlauge wird mit Wasser versetzt. Aus viel Wasser (Tierkohle) 80 bis 95% vom Schmp. 110°.

*Vanillonitril*: Nach Ritter<sup>13</sup>.

*Vanillinsäure-iminoäther-chlorhydrat (II)*: 30 g Vanillonitril, 65 ml absol. Benzol und 30 ml absol. Äthanol werden bei 0° mit trock. HCl gesättigt und 12 Stdn. bei 0° stehen gelassen. Man versetzt mit 100 ml absol. Äther, filtriert und wäscht mit Äther nach. 72% vom Schmp. 149° (Zers.). Nicht umgesetztes Vanillonitril wird nach Abdestillieren des Lösungsmittels wiedergewonnen.

*Vanilloamidin (III)*: 29 g vorstehenden Iminoäthers werden in 50 ml absol. Äthanol suspendiert und mit absol. äthanol. Ammoniak in mehreren Anteilen unter kräftigem Schütteln versetzt. Nach 48stünd. Stehen bei Zimmertemp. wird der Niederschlag abgesaugt und das Filtrat eingengt. Aus 6%iger wäbr. Salzsäure werden 65 bis 70% vom Schmp. 271 bis 272° (Zers.) erhalten.

$C_8H_{11}O_2N_2Cl$  (202,64). Ber. C 47,42, H 5,47.  
Ger. C 47,55, 47,39, H 5,36, 5,56.

*2-(3'-Methoxy-4'-hydroxy-phenyl)-imidazolin (IV)*

*a) Aus dem Nitril*: 3,9 g Vanillonitril (I) und 5,75 g 2-Aminoäthylammonium-toluolsulfonat werden unter Rühren auf 200 bis 210° erhitzt, bis kein Ammoniak mehr entweicht (etwa 90 Min.), in 50 ml Wasser gelöst und nicht umgesetztes Vanillonitril durch Ausschütteln mit Äther entfernt. Die wäbr. Lösung wird mit konz. Ammoniak gefällt. Die rohe Base wird in einer Ausbeute von 42% und einem Schmp. von 245 bis 250° erhalten.

*Chlorhydrat*: Durch Umkristallisieren der Base aus 6%iger wäbr. Salzsäure. Schmp. 225 bis 226°.

$C_{10}H_{13}O_2N_2Cl \cdot H_2O$  (246,69). Ber. N 11,36,  $CH_3O$  12,58.  
Gef. N 11,52, 11,55,  $CH_3O$  12,44, 12,49.

*Pikrat*: Aus dem Chlorhydrat durch gelindes Erwärmen mit äthanol. Pikrinsäure. Schmp. 247 bis 248°.

$C_{16}H_{15}O_9N_5$  (421,32). Ber. C 45,61, H 3,59,  
Gef. C 45,81, 45,82, H 3,52, 3,56.

*b) Aus dem Iminoäther*: 5,3 g Vanillinsäure-iminoäther-chlorhydrat (II) und 4,15 g Äthylendiamin werden in 100 ml absol. Äthanol 6 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird in 3%iger wäbr. Salzsäure aufgenommen und mit Ammoniak gefällt. Ausbeute 65%.

*c) Aus dem Amidin*: 5 g Vanilloamidin-chlorhydrat (III) und 1,7 g Äthylendiamin werden in 100 ml absol. Äthanol 20 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Aufarbeitung wie unter b, Ausbeute 62%.

*Acetylhomovanillonitril*: Nach Fisher und Hibbert<sup>8</sup>.

<sup>13</sup> D. M. Ritter, J. Amer. Chem. Soc. 68, 2738 (1946).

*Homovanillonitril (V)*: 8,2 g vorstehender Verbindung werden in 10 ml Methanol mit 100 ml 4%iger wäbr. Natronlauge bei 60° bis zur klaren Lösung geschüttelt, angesäuert und das ausgefallene Öl in Äther aufgenommen. Das Homovanillonitril siedet bei 2 Torr bei 135 bis 145°. Ausbeute 50 bis 57%.

$C_9H_9O_2N$  (163,18). Ber.  $CH_3O$  19,02. Gef.  $CH_3O$  19,09, 18,99.

*Homovanillinsäure-iminoäther-chlorhydrat (VI)*: 7,4 g Homovanillonitril (V) in 20 ml absol. Äther und 5,3 ml absol. Äthanol werden bei 0° mit trock. HCl gesättigt und 24 Stdn. bei 0° stehen gelassen. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt, mit absol. Äther gewaschen und über Natriumhydroxyd im Vak. getrocknet. Schmp. 123 bis 124° (Zers.), Ausbeute 85%.

*2-(3'-Methoxy-4'-hydroxy-benzyl)-imidazolin (VII)*: 9,4 g vorstehender Verbindung werden langsam in eine Lösung von 2,52 g Äthylendiamin in 50 ml absol. Äthanol eingetragen und 6 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Die Hauptmenge des Lösungsmittels wird unter vermindertem Druck abgedampft, der Rückstand mit 8%iger Salzsäure versetzt und weiter eingengt. Das Chlorhydrat wird in einer Ausbeute von 75% erhalten; aus Äthanol-Äther Schmp. 170 bis 171°.

$C_{11}H_{15}O_2N_2Cl$  (242,70). Ber. C 54,44, H 6,23.  
Gef. C 54,52, 54,40, H 6,23, 6,29.

*Pikrat*:

$C_{17}H_{17}O_9N_5$  (435,35). Ber. C 46,90, H 3,94.  
Gef. C 47,03, 47,12, H 4,08, 4,08.

*2-(3'-Methoxy-4'-hydroxy-phenyl)-tetrahydropyrimidindion (VIII)*: Eine Lösung von 1,15 g Natrium in 25 ml absol. Äthanol wird mit 2,03 g Vanilloamidin (III) und 1,7 g Malonsäurediäthylester 12 Stdn. zum Sieden erhitzt, im Vak. eingengt und mit Salzsäure angesäuert. Nach Zugabe von 15 ml Wasser wird abgesaugt (Ausbeute 0,8 g) und mehrmals aus verd. Essigsäure umkristallisiert. 0,1 g gelblicher Kristalle vom Schmp. über 300°.

$C_{11}H_{10}O_4N_2$  (234,21). Ber.  $CH_3O$  13,24. Gef.  $CH_3O$  12,93, 13,03.

*2-(3'-Methoxy-4'-hydroxy-phenyl)-5-benzyl-tetrahydropyrimidindion (IX)*: 1,15 g Natrium in 25 ml absol. Äthanol werden mit 2,03 g Vanilloamidin und 2,5 g Benzylmalonester 9 Stdn. zum Sieden erhitzt und wie vorstehend beschrieben aufgearbeitet. Rohausbeute 0,9 g, mehrmals aus Äthanol-Essigsäure (1:1) 0,1 g gelblicher Kristalle vom Schmp. 296 bis 298°.

$C_{18}H_{16}O_4N_2$  (324,33). Ber. C 66,65, H 4,97.  
Gef. C 66,39, 66,35, H 4,88, 5,04.

*2-(3'-Methoxy-4'-hydroxy-phenyl)-5-äthyl-5-phenyl-tetrahydropyrimidindion (X)*: 27,8 g Natrium in 750 ml absol. Äthanol werden mit 41 g Vanilloamidin und 53 g Phenyläthyl-malonester 14 Tage bei 20° stehen gelassen und anschließend 3 Stdn. auf 60° erhitzt. Aufarbeitung wie bei VIII, wobei jedoch abschließend mit Ammoniak gefällt wird. Rohausbeute 15%, aus verd. Äthanol 7% vom Schmp. 257 bis 261°.

$C_{19}H_{18}O_4N_2$  (338,35). Ber. C 67,45, H 5,36.  
Gef. C 67,76, 67,75, H 5,55, 5,50.

*2-(3'-Methoxy-4'-hydroxy-phenyl)-5,5-diäthyl-tetrahydropyrimidindion (XI)*: 10,15 g Vanilloamidin-hydrochlorid und 6,5 g Diäthylmalonester werden in eine Lösung von 3,5 g Natrium in 130 ml absol. Äthanol eingetragen

und 18 Stdn. auf 75° erwärmt. Aufarbeitung wie bei X. Rohausbeute 15%, aus wäfr. Äthanol Schmp. 220 bis 222,5°.

$C_{15}H_{18}O_4N_2$  (290,30). Ber. C 62,05, H 6,24.  
Gef. C 62,23, 62,31, H 6,16, 6,08.

## II. Zweikernige Nitrile und Imidazoline

*Bis-(4-cyano-2-methoxy-phenoxy)- $\omega,\omega'$ -alkane (XII,  $n = 1$  bis 6)*: Eine Lösung von 0,1 Mol Vanillonitril (I) und 0,1 Mol Kaliumhydroxyd in 75 ml Äthanol wird langsam mit 0,05 Mol des entsprechenden  $\omega,\omega'$ -Dibromalkans versetzt und danach 24 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wird abgesaugt, gründlich mit Wasser gewaschen und aus Essigsäure umkristallisiert.

n	Formel	Ausbeute	Schmp.	CH <sub>3</sub> O	
				ber.	gef.
1	$C_{17}H_{14}O_4N_2 \dots$	19%	236°	20,0	19,92, 20,07
2	$C_{18}H_{16}O_4N_2 \dots$	57%	267°	vgl. unten	
3	$C_{19}H_{18}O_4N_2 \dots$	62%	201—202°	18,25	17,99, 18,12
4	$C_{20}H_{20}O_4N_2 \dots$	55%	173—175°	17,53	17,56, 17,58
5	$C_{21}H_{22}O_4N_2 \dots$	74%	132°	16,8	16,84
6	$C_{22}H_{24}O_4N_2 \dots$	61%	189—191°	16,28	16,02

Eine Verbindung dieser Reihe ( $n = 2$ ) konnte ferner wie folgt dargestellt werden:

*$\beta$ -Bromäthyl-vanillin*: 15 g Vanillin und 10 g Kaliumkarbonat werden in 200 ml absol. Aceton mit 20 g Äthylbromid 6 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt, danach langsam mit weiteren 40 g Äthylbromid versetzt und erneut 18 Stdn. erhitzt. Es wird zur Trockene gedampft und der Rückstand in Wasser und Chloroform aufgenommen. Ungelöst verbleiben 8% Bis-(vanillin)-äthylenglykoläther. Die Chloroformlösung wird mit 1 n KOH und Wasser gewaschen, abdestilliert und der Rückstand aus Wasser umkristallisiert. 55%  $\beta$ -Bromäthylvanillin vom Schmp. 66 bis 67°.

*Bis-(vanillin)-äthylenglykoläther (XV)*: 6,4 g  $\beta$ -Bromäthylvanillin, 5,7 g Vanillin und 5,2 g Kaliumkarbonat werden in 100 ml absol. Aceton 24 Stdn. zum Sieden erhitzt und wie vorstehend beschrieben aufgearbeitet. Aus iso-Butanol 55% vom Schmp. 183°.

$C_{18}H_{18}O_6$  (330,32). Ber. CH<sub>3</sub>O 18,79. Gef. CH<sub>3</sub>O 18,82, 18,86.

*Bis-(vanillinoxim)-äthylenglykoläther (XVI)*: 5,2 g Bis-(vanillin)-äthylenglykoläther werden in 550 ml siedendem iso-Butanol mit einer Lösung von Hydroxylamin (aus 5,1 g Hydroxylamin-chlorhydrat, 6,7 g Natriumkarbonat und 100 ml Wasser) versetzt und 6 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wird abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Ausbeute 80%, Schmp. 214°.

*Bis-(4-cyano-2-methoxy-phenoxy)- $\omega,\omega'$ -äthan (XII,  $n = 2$ )*: 5,2 g vorstehender Verbindung werden mit 15 ml Essigsäureanhydrid 4 Stdn. unter

Rückfluß erhitzt, in Wasser gegossen, abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausbeute 85%, aus Essigsäure Schmp. 267°.

$C_{18}H_{16}O_4N_2$  (324,32). Ber. C 66,65, H 4,98.  
Gef. C 66,35, 66,32, H 5,00, 5,03.

*Bis-(4-imidazolino-2-methoxy-phenoxy)- $\omega,\omega'$ -alkane (XIV, n = 1 bis 6):*  
1 Mol des entsprechenden Dinitrils (XII) wird mit 2 Molen 2-Aminoäthylammonium-toluolsulfonat unter starkem Rühren auf 205° (Nitrobenzollbad) erhitzt. Die Reaktion ist anfänglich exotherm und es entweicht Ammoniak. Nach dem Abklingen der Ammoniakentwicklung (3 bis 4 Stdn.) wird die erkaltete Schmelze in heißem Wasser gelöst, mit Tierkohle aufgeköcht und heiß filtriert. Das Filtrat wird noch warm in das gleiche Volumen einer 5 n NaOH gegossen und gekühlt. Die Basen werden abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Die Chlorhydrate werden durch Umkristallisieren auf 6%iger Salzsäure mit 2 Mol Kristallwasser erhalten.

n	Formel	Ausbeute	Schmp.	C		H		N	
				ber.	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.
<i>Chlorhydrate:</i>									
1	$C_{21}H_{26}O_4N_4Cl_2 \cdot 2 H_2O$	2%	254°						
2	$C_{22}H_{28}O_4N_4Cl_2 \cdot 2 H_2O$	2%	278°					10,9	10,9
3	$C_{23}H_{30}O_4N_4Cl_2 \cdot 2 H_2O$	11%	247°	51,8	51,7	6,5	6,5		
					51,5		6,6		
4	$C_{24}H_{32}O_4N_4Cl_2 \cdot 2 H_2O$	22%	260°	52,6	52,0	6,6	6,8		
					52,0		6,8		
5	$C_{25}H_{34}O_4N_4Cl_2 \cdot 2 H_2O$	35%	188°						
6	$C_{26}H_{36}O_4N_4Cl_2 \cdot 2 H_2O$	40%	264°	54,3	54,4	7,0	7,1		
					54,5		7,1		
<i>Pikrate:</i>									
1	$C_{33}H_{30}O_{18}N_{10}$		241°	46,4	46,1	3,5	3,7	16,4	16,1
2	$C_{34}H_{32}O_{18}N_{10} \cdot 1 H_2O$		206°	46,1	46,2	3,9	3,9	15,8	15,7
					46,4		4,0		15,6
3	$C_{35}H_{34}O_{18}N_{10}$		158°						
4	$C_{36}H_{36}O_{18}N_{10}$		204°						
5	$C_{37}H_{38}O_{18}N_{10} \cdot 1 H_2O$		203°	47,8	48,3	4,3	4,5		
					48,4		4,5		
6	$C_{38}H_{40}O_{18}N_{10}$		210°	49,4	49,5	4,3	4,2	15,1	15,0
					49,3		4,5		15,1

Der Österr. Stickstoffwerke A. G., Linz, danken wir für die Unterstützung, die sie dieser Arbeit angedeihen ließ.