

Synthese und Verhalten aliphatisch substituierter Imidazoline- Δ^3

Von

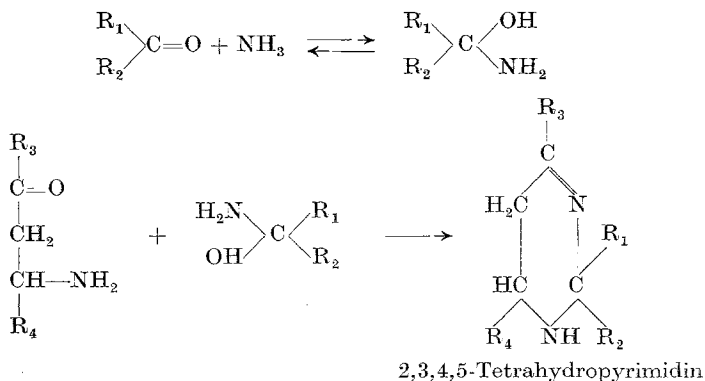
F. Asinger, M. Thiel und R. Sowada¹

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Halle-Wittenberg
und der pharmazeutischen Abteilung der Leunawerke

(Eingegangen am 2. Mai 1959)

Durch Umsetzung von aliphatischen α -Bromketonen mit Ammoniak und aliphatischen, Oxogruppen enthaltenden Verbindungen lassen sich Imidazoline- Δ^3 darstellen. α -Aminoketone treten dabei als Zwischenprodukte auf. Durch N-Methylierung wird die Stabilität der Imidazoline- Δ^3 verringert, durch N-Acylierung erhöht. In 2-Stellung disubstituierte Imidazoline- Δ^3 lassen sich mit elementarem Schwefel schon bei 65–80° glatt zu 2-Isoimidazolen dehydrieren, die im sauren Medium in 1 Mol 1,2-Diketon, 1 Mol Keton und 2 Mol Ammoniak gespalten werden.

Vor einiger Zeit wurde von uns über die gemeinsame Einwirkung von β -Aminoketonen und Ammoniak auf Aldehyde und Ketone berichtet, bei der es in meist glatter Reaktion zur Bildung von 2,3,4,5-Tetrahydro-



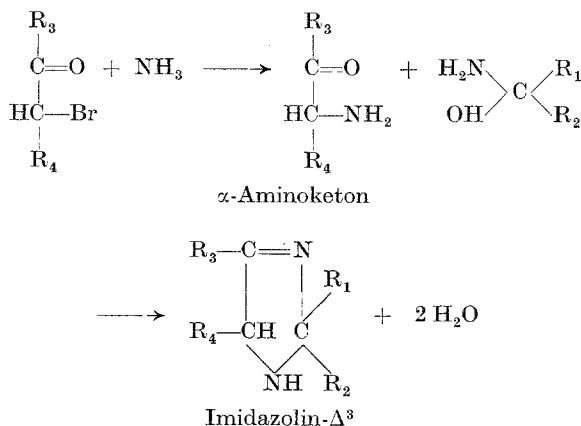
¹ Teil der Inauguraldissertation Univ. Halle, 1959.

pyrimidinen kommt². Den Ablauf der Reaktion deuteten wir so, daß sich die durch Anlagerung von Ammoniak an die Oxoverbindung entstehende geminale Aminohydroxyverbindung mit dem β -Aminoketon zum Tetrahydropyrimidin umsetzt.

Wie wir fanden, lassen sich auf analoge Weise auch aliphatische α -Aminoketone mit aliphatischen oxogruppenhaltigen Verbindungen und Ammoniak zur Reaktion bringen, wobei die erwarteten, bisher unbekannten aliphatisch substituierten Imidazoline- Δ^3 entstehen³.

Die außerordentliche Neigung der α -Aminoketone, in 3,6-Dihydropyrazine überzugehen (Selbstkondensation), die in manchen Fällen zum Pyrazin autoxydiert werden⁴, zwingt dazu, sie in statu nascendi umzusetzen.

Man verfährt dabei so, daß man in ein Gemisch aus α -Bromketon und Oxoverbindung Ammoniak einleitet, wobei durch Substitution des Broms durch die Aminogruppe intermediär das α -Aminoketon entsteht und so gleich mit dem Additionsprodukt aus Ammoniak und Oxoverbindung weiter reagiert.



Um Dihydropyrazinbildung weitgehend hintanzuhalten, wendet man einen Überschuß an Oxoverbindung an.

Die Reaktion geht bereits bei Zimmertemperatur oder schwach erhöhter Temperatur vor sich und wird so lange fortgeführt, bis in der Reaktionsflüssigkeit kein organisch gebundenes Brom mehr nachzuweisen ist, was im allgemeinen nach 6—8 Stdn. der Fall ist.

² F. Asinger, M. Thiel und H. Baltz, Mh. Chem. **88**, 464 (1957).

³ Vgl. hierzu Fußnote 5 in der unter Fußnote 2 zitierten Arbeit und ferner F. Asinger und M. Thiel, Angew. Chem. **70**, 681 (1958).

⁴ Vgl. R. C. Elderfield, Heterocyclic Compounds, Wiley & Sons, New York (1957), Bd. VI, 377.

Bei Verwendung von Bromaceton als Ausgangsprodukt für das α -Aminoketon sind die Imidazolin-Ausbeuten nicht höher als 35%, da hier, auch bei Gegenwart eines großen Überschusses an Oxokomponente, die Selbstkondensation des α -Aminoketons zum Dimethyldihydropyrazin nur zum Teil unterdrückt werden kann. Verwendet man Aceton als Oxokomponente, so entsteht kein Imidazolin- Δ^3 , da durch das bei der Umsetzung des α -Bromketons mit Ammoniak sich bildende Ammoniumbromid sofort die Reaktion des Acetons mit Ammoniak allein zum 2,2,4,4,6-Pentamethyl-2,3,4,5-tetrahydropyrimidin katalysiert wird². Das Aminoketon aus dem α -Bromketon geht dann in das entsprechende Dihydropyrazin über.

Bei Verwendung von Butanon als Oxokomponente, dessen ammon-salzkatalysierte Reaktion mit Ammoniak zum entsprechenden Tetrahydropyrimidin deutlich langsamer verläuft als beim Aceton, erhält die Imidazolinbildung bereits den Vorrang.

Am glattesten reagiert 2-Brompentanon-(3) mit Ammoniak und Pentanon-(3). Man erhält das betreffende Imidazolin- Δ^3 mit über 80proz. Ausbeute. In diesem Falle kann man in sehr vereinfachter Form so arbeiten, daß man zu etwa 4 Mol Diäthylketon die für die Bromierung eines Mols notwendige Menge Brom zugibt und in das entstandene Gemisch aus α -Bromdiäthylketon und überschüssigem Diäthylketon Ammoniak einleitet. Die Ausbeute an dem auf diese Weise sich bildenden 5-Methyl-2,2,4-triäthyl-imidazolin- Δ^3 I liegt zwischen 50 und 60% d. Th. Auch Bromketone mit tert. gebundenem Brom, wie z. B. Methylbromisopropylketon, lassen sich trotz des fester gebundenen Broms in gewünschter Weise umsetzen, weil das entstehende Imidazolin- Δ^3 offenbar stabiler ist und die längere Reaktionsdauer verträgt.

Die Verwendung von Aldehyden als Oxokomponente ergibt infolge von Nebenreaktionen schlechtere Ausbeuten. Formaldehyd in Form von 35proz. Formalinlösung oder in Form von Paraformaldehyd in Gegenwart von Wasser liefert das betreffende Imidazolin- Δ^3 nur mit etwa 20proz. Ausbeute. Acetaldehyd und Butyraldehyd konnten mit Erfolg nur in Form ihrer Diacetate eingesetzt werden, während Versuche mit Propion- bzw. Benzaldehyd bisher erfolglos verliefen.

In der Tab. 1 sind die von uns auf geschilderte Weise bisher hergestellten Imidazoline- Δ^3 zusammengefaßt.

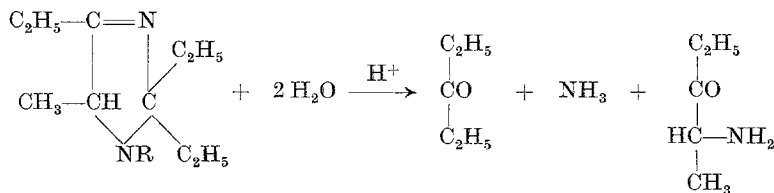
Die Imidazoline- Δ^3 bilden farblose, stark lichtbrechende ölige Flüssigkeiten von angenehmem Geruch. Sie sind alle mit Wasser mischbar, wobei erhebliche Wärmetönungen auftreten, was darauf hinweist, daß sie in assoziierter Form vorliegen. Möglicherweise besteht eine Wasserstoffbrückenbindung zwischen der Iminogruppe einer Molekel und dem freien Elektronenpaar am tert. Stickstoff einer zweiten Molekel. Beim Auflösen in Wasser erfolgt durch Hydratation Energiegewinn, da das

Tabelle 1. Imidazoline- Δ^3 aus α -Bromketon, Ammoniak und Oxogruppen enthaltende Verbindungen

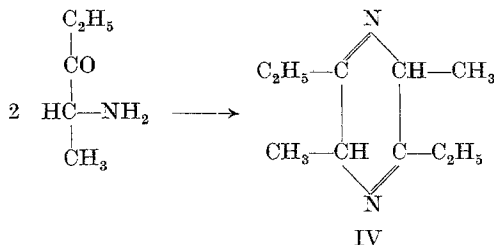
Nr.	α -Bromketon	Oxokomponente	Imidazoline- Δ^3	Sdp. Torr	Ausbeute %	n_D^{20}	d_4^{20}	M. R./cm
1	Bromacetone	Diäthylketon	4-Methyl-2,2-diäthyl-	62°/11	35,7	1,4570	0,9019	42,35
2	1-Brombutanon-(2)	Diäthylketon	2,2,4-Triäthyl-	72°/11	49,0	1,4595	0,8943	47,24
3	3-Brombutanon-(2)	Butanon	2,4,5-Trimethyl-2-äthyl-	54°/11	43,6	1,4522	0,8808	42,99
4	3-Brombutanon-(2)	Diäthylketon	4,5-Dimethyl-2,2-di-äthyl-	69°/11	76,7	1,4562	0,8859	47,39
5	3-Brom-3-methylbutanon-(2)	Diäthylketon	4,5,5-Trimethyl-2,2-diäthyl-	72–73°/11	61,0	1,4535	0,8807	51,72
6	2-Brompentanon-(3)	Butanon	2,5-Dimethyl-2,4-diäthyl-	66–67°/12	77,7	1,4514	0,8892	46,75
7	2-Brompentanon-(3)	Diäthylketon	5-Methyl-2,2,4-triäthyl-	78°/11	83,0	1,4544	0,8829	51,67
8	2-Brompentanon-(3)	Cyclohexanon	5-Methyl-2,2-penta-methylen-4-äthyl-	104°/11	22,4	1,4850	0,9555	54,10
9	2-Brompentanon-(3)	Paraformaldehyd	5-Methyl-4-äthyl-	63–66°/13	20,2	1,4660	0,9307	33,4
10	2-Brompentanon-(3)	Acetaldehyd-diacetat	2,5-Dimethyl-4-äthyl-	59°/12	30,5	1,4586	—	—
11	2-Brompentanon-(3)	Butyraldehyd-diacetat	2-Methyl-4-äthyl-5-propyl-	84°/11	7,3	1,4588	—	—

freie Elektronenpaar am Sauerstoff ein stärkerer Protonenacceptor ist als das einsame Elektronenpaar am Stickstoff.

Die Imidazoline- Δ^3 sind sehr hydrolyseempfindlich, weshalb auch keine kristallinen Salze mit Mineralsäuren und in den meisten Fällen keine definierten Pikrate erhalten werden können. Bei der Einwirkung von wäßrigen Säuren erfolgt eine Umkehrung der Ringschlußreaktion unter Bildung von je 1 Mol α -Aminoketon, Oxoverbindung und Ammoniak. Durch 2stdg. Erhitzen von 5-Methyl-2,2,4-triäthyl-imidazolin- Δ^3 (I) mit 2 n-Salzsäure auf 60° erhält man nach folgender Formulierung 84% d. Th. an Diäthylketon und 81% d. Th. an 3,6-Dimethyl-2,5-diäthyl-3,6-dihydropyrazin (IV), wenn man dem α -Aminoketon durch Alkalischemachen Gelegenheit zur Selbstkondensation gibt.



- I: R = H
 II: R = CH₃
 III: R = COCH₃



Reaktionen der Imidazoline- Δ^3

Imidazoline- Δ^3 lassen sich, wie am Beispiel von I gezeigt werden konnte, mit Dimethylsulfat in Gegenwart von Natronlauge in die N-Methylverbindungen (II) überführen.

II ist eine stark lichtbrechende Flüssigkeit von campherartigem Geruch, und ist in Wasser kaum löslich. Es siedet etwas niedriger als I, was abermals darauf hinweist, daß dieses in assoziierter Form vorliegt. II ist noch hydrolyseempfindlicher als I. Es zerfällt beim Erhitzen mit verd. Säuren in N-Methyl-2-aminopentan-3-on, Diäthylketon und Ammoniak.

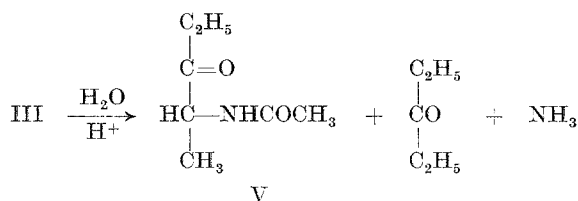
Dieses bisher unbekannte Methylaminoketon kann als freie Base isoliert werden, ist aber als solche sehr unbeständig und kondensiert sich, besonders beim Erhitzen, zum entsprechenden 1,4-Dihydropyrazin. Seine Konstitution ließ sich dadurch bestätigen, daß es mit dem Um-

setzungsprodukt von α -Bromdiäthylketon und Methylamin in benzolischer Lösung identisch ist. Die Hydrolyse von N-Methyl-imidazolin- Δ^3 stellt ein neues Verfahren zur Herstellung von α -Methylaminoketonen dar.

Das 2-Methylamino-pentan-3-on ließ sich mit Diäthylketon und Ammoniak nicht mehr in II zurückverwandeln, wohl aber ließ es sich mit n-Butyraldehyd mit 50proz. Ausbeute in das entsprechende N-Methyl-imidazolin- Δ^3 überführen, welches sehr instabil ist, was sich auch in den nicht genau stimmenden Analysenwerten ausdrückt.

An Hand von I wurde festgestellt, daß sich Imidazoline- Δ^3 mit Essigsäureanhydrid bzw. 3,5-Dinitrobenzoylchlorid acylieren lassen. Aus I und Essigsäureanhydrid erhält man in Diäthylketon als Lösungsmittel mit 91proz. Ausbeute das 1-Acetyl-5-methyl-2,2,4-triäthyl-imidazolin- Δ^3 (III) als stark lichtbrechendes Öl vom Sdp.₁₀ 136°, das gegen Hydrolyse wesentlich stabiler als I ist.

Beim Kochen im salzsauren Medium entsteht daraus 2-Acetaminopentan-3-on V, Diäthylketon und Ammoniak.



α -Acetylaminoketone wurden bisher entweder durch Reduktion von Oximinoketonen mit Zinkstaub und Eisessig⁵, durch Umsetzung von Aminosäuren mit Acetanhydrid in Pyridin⁶ oder neuerdings durch Acylierung und anschließende Hydrolyse von Acetamidomalonester⁷ dargestellt.

Die Hydrolyse von N-Acetyl-imidazolin- Δ^3 stellt ein neues Verfahren zur Herstellung solcher α -Acetylaminoketone dar. Das bisher unbekannte V neigt besonders im unreinen Zustande leicht zur Kondensation. Die dabei entstehenden Öle wurden noch nicht näher untersucht. Die Ausbeute an V bei der Hydrolyse von III hängt stark von der Salzsäurekonzentration ab. Bei Anwendung zu drastischer Bedingungen wird V weiter in Essigsäure und α -Aminoketon gespalten, das dann bei der Aufarbeitung im alkalischen Medium in das betreffende 3,6-Dihydropyrazin übergeht.

Der Strukturbeweis für III geht aus dem Verlauf der Hydrolyse zu V, Ammoniak und Diäthylketon hervor, während die Struktur für V sich

⁵ A. Treibs und W. Sutter, Chem. Ber. **84**, 96 (1951).

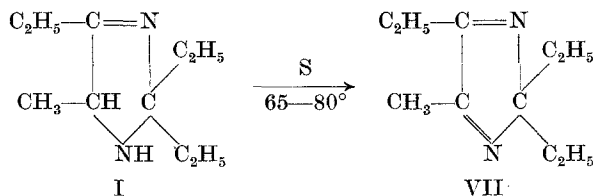
⁶ R. H. Wiley und O. H. Borum, J. Amer. Chem. Soc. **70**, 2005 (1948).

⁷ A. W. Strecker und M. M. Trail, J. Amer. Chem. Soc. **80**, 6039 (1958).

daraus ergibt, daß bei dessen Entacetylierung nach dem Alkalischmachen 3,6-Dimethyl-2,5-diäthyl-3,6-dihydropyrazin IV gebildet wird, das mit dem Umsetzungsprodukt von α -Bromdiäthylketon mit Ammoniak identisch ist. Andererseits läßt sich V auch nach den Angaben von *Treibs* und *Sutter*⁵ durch Zinkstaubreduktion von α -Isonitrosodiäthylketon herstellen. Beide Präparate lieferten das gleiche 2,4-Dinitrophenylhydrazon vom Schmp. 158—159° und gaben bei der Bestimmung des Mischschmelzpunktes keine Depression. Das 2,4-Dinitrophenylhydrazon des 2-Acetamino-pentanons (3) ist in der Literatur noch nicht beschrieben. Die bisher bekannten 2,4-Dinitro-phenylhydrazone von α -Acetaminketonen wurden durch Ringöffnung von Oxazolen mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin in Gegenwart von Salzsäure dargestellt⁸.

Bei der Umsetzung von I mit 3,5-Dinitrobenzoylchlorid in Gegenwart von Natronlauge entsteht das 1-(3',5'-Dinitrobenzoyl)-5-methyl-2,2,4-triäthyl-imidazolin- Δ^3 (VI) vom Schmp. 139—140°, dessen Hydrolyse durch Kochen mit 2 n-Salzsäure 2-(3',5'-Dinitrobenzoylamino)-pentanon (3) vom Schmp. 147—148°⁹ liefert. Durch diese Reaktion wird ein Teil der bisher nicht beschriebenen α -(3',5'-Dinitrobenzoylamino)-ketone leicht zugänglich.

Die aus α -Bromketonen durch Umsetzung mit Ketonen und Ammoniak erhältlichen, in 2-Stellung dialkylsubstituierten Imidazoline- Δ^3 lassen sich mit elementarem Schwefel bereits bei 65—80° überraschend glatt mit 70—90proz. Ausb. zu 2-Isoimidazolen (VII) dehydrieren.



Der elementare Schwefel ist bereits bei Raumtemperatur teilweise im Imidazolin- Δ^3 löslich, wobei allmähliche Braunfärbung eintritt und nach 20—30 Min. bereits Schwefelwasserstoffbildung nachweisbar ist, die bei 60—80° lebhaft wird.

Wird das Imidazolin- Δ^3 mit dem Schwefelpulver sofort erhitzt, so muß man etwa 20° über die sonst nötige Dehydrierungstemperatur erhitzen, ehe starke Gasentwicklung einsetzt.

⁸ Vgl. *J. W. Cornforth* und *R. H. Cornforth*, *J. Chem. Soc. [London]* **1947**, 96; *G. Theilig*, *Chem. Ber.* **86**, 96 (1953).

⁹ Charakteristisch für dieses 3,5-Dinitrobenzamid ist die intensive Rot-violett-färbung, die beim Schütteln mit Ketonen, z. B. Diäthylketon, Aceton, Butanon, Cyclohexanon, aber auch Butyraldehyd, Benzaldehyd etc. und verd. Natronlauge auftritt.

Tabelle 2. 2-Isoimidazole aus Imidazolin- Δ^3 durch Dehydrierung mit Schwefel bei 60—80°

Nr.	2-Isoimidazol	Hergestellt aus Imidazolin- Δ^3	Dehydr. Temp.	Ausb. % d. Th.	Sbp./Torr	n_D^{20}	M. R./ccm
12	4,5-Dimethyl-2,2-diäthyl-	4,5-Dimethyl-2,2-diäthyl-	64—67°	74	65°/12	1,4546	46,03
13	2,5-Dimethyl-2,4-diäthyl-	2,5-Dimethyl-2,4-diäthyl-	68—70°	75	62—63°/12	1,4508	45,91
14	5-Methyl-2,2,4-triäthyl-	5-Methyl-2,2,4-triäthyl-	78—80°	91	75°/12	1,4522	50,51

Man muß annehmen, daß der Schwefel-Achtring durch das Amin geöffnet wird, wobei ein Polysulfid entsteht¹⁰, das die Dehydrierung bewirkt. Es ist daher zweckmäßig, den feingepulverten Schwefel zuerst 30 Min. mit dem Imidazolin- Δ^3 bei Raumtemp. zu rühren und dann erst langsam auf dem Wasserbad zu erhitzen, um eine möglichst schonende Dehydrierung zu gewährleisten.

Da die Empfindlichkeit der Imidazoline- Δ^3 mit abnehmender Zahl und Länge der Alkylgruppen zunimmt, wird die Ausbeute bei der Dehydrierung in dieser Richtung kleiner. Sie ist bei den aus α -Bromketonen und Aldehyden zugänglichen Imidazolin- Δ^3 außerordentlich gering. Es tritt zwar Schwefelwasserstoff auf, jedoch verharzt der größte Teil des Reaktionsproduktes, weshalb wir diese Umsetzung einer späteren Bearbeitung vorbehalten.

Rein aliphatisch substituierte 2-Isoimidazole waren bisher nicht bekannt. In 4- und 5-Stellung phenylierte 2-Isoimidazole wurden von Weiss¹¹ durch Einwirkung von Ketonen auf Benzil in Gegenwart von Ammonacetat-Eisessig hergestellt.

In der Tab. 2 sind einige von uns bisher hergestellte 2-Isoimidazole zusammengefaßt.

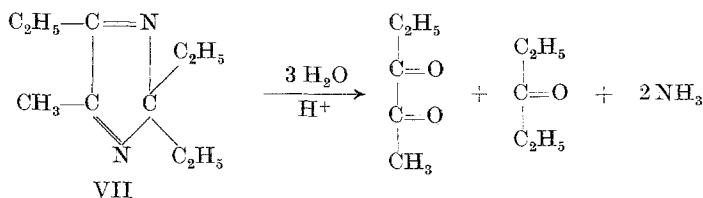
Die in Tab. 2 angeführten 2-Isoimidazole sind farblose, stark lichtbrechende, wasserlösliche Flüssigkeiten; sie werden aus ihren wäßrigen Lösungen durch Lauge wieder ausgeschieden. Sie geben keine Pikrate und sind etwas weniger hydrolyseempfindlich als die ihnen zugrunde liegenden Imidazoline- Δ^3 . In Mineralsäuren lösen sie sich mit gelber Farbe und werden beim Erhitzen darin glatt hydrolysiert.

Die Hydrolyse erfolgt nach dem gleichen Schema wie bei den Diphenylisoimidazolen von Weiss¹¹, d. h. es entstehen 1 Mol 1,2-Diketon, 1 Mol Keton und 2 Mol Ammoniak.

Zum Beispiel entsteht bei der Hydrolyse von VII als Diketon Acetylpropionyl.

¹⁰ Vgl. M. Becke-Goekring, H. Jenne und E. Fluch, Chem. Ber. **91**, 1950 (1958).

¹¹ M. Weiss, J. Amer. Chem. Soc. **74**, 5193 (1952).



Dieses wurde als Dioxim vom Schmp. 172—173° charakterisiert. Ein Mischschmelzpunkt mit authentischem Material (aus α -Bromdiäthylketon und Hydroxylamin nach *Belcher*¹² dargestellt) gab keine Depression.

Aus 4,5-Dimethyl-2,2-diäthyl-2-isoimidazol entsteht analog Diacetyl.

Experimenteller Teil

1. Kondensation von α -Bromketonen mit Ketonen und gasförmigem Ammoniak

Allgemeine Vorschrift: Zu 4,5 Molen Keton, die bei Zimmertemperatur mit gasförmigem Ammoniak gesättigt wurden, tropft man unter weiterem Einleiten von Ammoniak eine Mischung von 2,5 Molen Keton und 1 Mol α -Bromketon ein. Die Temperatur wird durch Wasserkühlung auf 30° gehalten. Der Reaktionsbeginn zeigt sich durch die Abscheidung von Ammoniumbromid. Nach Zugabe des Bromketons leitet man solange Ammoniak ein, bis in einer Probe der organischen Flüssigkeit kein Brom mehr nachgewiesen werden kann, was im allgemeinen nach 6—8 Stdn. der Fall ist. Der Bromnachweis geschieht so, daß man die Probe mit n-Propanol verdünnt, mit einem Stückchen Natrium versetzt, nach Auflösen des Natriums mit verd. Salpetersäure ansäuert und mit AgNO_3 auf Bromionen prüft.

Der Ansatz wird so aufgearbeitet, daß man die organische Schicht von der wäßrigen, mit Kristallen durchsetzten Phase trennt und mit geglühtem Kaliumcarbonat trocknet. Nach Abdestillieren des überschüssigen Ketons erhält man das Imidazolin- Δ^3 durch Destillation unter vermindertem Druck als farblose Flüssigkeit. Die Umsetzungsdauer bei Verwendung von Methylbromisopropylketon als α -Bromketon betrug etwa 20 Stdn. Die Tab. 3 enthält die Angaben über die Analysen der einzelnen Imidazoline. (Die Nummerierung ist dieselbe wie in Tab. 1).

a) *Herstellung von I auf verkürztem Wege:* 80 g Brom (0,5 Mol = 25,5 ccm) werden zu einer Mischung von 370 ccm (3,5 Mol) Diäthylketon und 125 ccm Wasser, in denen 15 g KClO_3 gelöst sind, langsam zugetropft. Nachdem alles Brom verbraucht ist, trennt man die wäßrige Schicht ab und leitet in die organische Flüssigkeit gasförmiges Ammoniak ein, bis alles Brom als Ammoniumbromid ausgeschieden ist. Die Prüfung auf das Reaktionsende und die weitere Aufarbeitung geschieht so wie in der allgemeinen Vorschrift angegeben. Ausb. 91 g (54,6% d. Th., ber. auf eingesetztes Brom), Sdp.₁₁ 76—78°.

b) *2,2-Pentamethylen-5-methyl-4-äthyl-imidazolin- Δ^3 :* Die Aufarbeitung des Reaktionsproduktes geschieht anders, als in der allgemeinen Vorschrift angegeben. Nach beendeter Umsetzung des α -Bromdiäthylketons mit Cyclohexanon wird das Reaktionsgemisch in Äther aufgenommen und die wäßrige Schicht abgetrennt. Hierauf entzieht man der äther. Lösung mehrmals mit

¹² R. Belcher, W. Hoyle und T. S. West, J. Chem. Soc. [London] 1958, 2743.

je 100 ccm Wasser das Imidazolin- Δ^3 , versetzt die wäßrigen Auszüge mit konz. Kalilauge und nimmt das sich abscheidende Öl in Äther auf. Die äther. Lösung trocknet man mit Kaliumcarbonat und fraktioniert.

Tabelle 3. Bruttoformeln, Mol-Gewichte und Elementaranalysen der einzelnen Imidazoline- Δ^3

Nr.	Bruttoformel	Molgewicht	Berechnet			Gefunden		
			C	H	N	C	H	N
1	$C_8H_{16}N_2$	140,23	68,52	11,50	19,98	68,33	11,48	20,22
2	$C_9H_{18}N_2$	154,26	70,07	11,76	18,17	70,21	11,81	18,05
3	$C_8H_{16}N_2$	140,23	68,52	11,50	19,98	68,60	11,82	19,96
4	$C_9H_{18}N_2$	154,26	70,07	11,76	18,17	70,19	11,63	18,20
5	$C_{10}H_{20}N_2$	168,29	71,38	11,98	16,65	71,45	12,12	16,29
6	$C_9H_{18}N_2$	154,26	70,07	11,76	18,16	70,17	11,91	17,87
7	$C_{10}H_{20}N_2$	168,29	71,38	11,98	16,65	71,63	11,77	16,65
8	$C_{11}H_{20}N_2$	180,30	73,28	11,18	15,54	73,05	11,18	15,58

Das Pikrat von Nr. 4, aus äther. Lösung erhalten, schmilzt bei 112—114°

$C_{15}H_{21}N_5O_7$ | 383,4 | 46,98 | 5,78 | 18,62 | 47,00 | 5,52 | 18,27

Das Pikrat von Nr. 7, aus Toluollösung erhalten, schmilzt bei 124° (unt. Zers.)

$C_{16}H_{23}N_5O_7$ | 397,4 | 48,32 | 5,83 | 17,61 | 48,38 | 5,79 | 17,11

2. Kondensation von α -Bromketonen mit Aldehyden bzw. deren Diacetaten

a) 5-Methyl-4-äthyl-imidazolin- Δ^3 : In eine Mischung von 165 g α -Bromdiäthylketon (1 Mol), 30 g Paraformaldehyd und 300 ccm Wasser wird unter Rühren 4 Std. lang Ammoniak eingeleitet und die Temperatur durch Kühlung auf 30° gehalten. Die völlig klar gewordene Lösung versetzt man mit konz. NaOH und nimmt das sich abscheidende Öl in Äther auf. Nach Trocknen mit geglühtem Kaliumcarbonat wird eingengt und fraktioniert. Sdp.₁₃: 64—75°; Redestillation: Sdp.₁₂ 63—66°. 22,6 g Base, d. s. 20,2% d. Th.

$C_6H_{12}N_2$ (112,3). Ber. C 64,24, H 10,78, N 24,98.

Gef. C 64,41, H 10,72, N 25,12. Mol.-Gew. 135 (Cyclohexan)

b) 2,5-Dimethyl-4-äthyl-imidazolin- Δ^3 : In ein Gemisch aus 165 g α -Bromdiäthylketon (1 Mol) und 114,8 g Acetaldehyddiacetat (0,78 Mol) leitet man unter Rühren so lange Ammoniak ein, bis das Bromketon restlos umgesetzt ist.

Das Reaktionsgemisch versetzt man mit etwas Äther, trennt von der wäßrigen Phase ab und äthert diese mehrmals aus. Die vereinigten Ätherextrakte werden zur organischen Schicht gegeben, mit geglühtem Kaliumcarbonat getrocknet und eingengt. Bei der Vakuumdestillation des Rückstandes erhält man 38,5 g der Base, d. s. 30,5% d. Th., vom Sdp.₁₂ 50—75°, Redestillation: Sdp.₁₂ 59°.

$C_7H_{14}N_2$ (126,2). Ber. C 66,60, H 11,18, N 22,20.

Gef. C 66,61, H 11,38, N 22,21.

c) 5-Methyl-4-äthyl-2-propyl-imidazolin- Δ^3 : In ein Gemisch aus 165 g α -Bromdiäthylketon (1 Mol) und 174,2 g (1 Mol) n-Butyraldehyddiacetat

leitet man so lange Ammoniak ein, bis das Bromketon völlig umgesetzt ist. Hierauf verdünnt man das Reaktionsgemisch mit etwas Äther, trennt von der wäßrigen Phase ab und extrahiert diese nach Versetzen mit konz. NaOH mehrmals mit Äther. Die vereinigten Ätherlösungen trocknet man mit Kaliumcarbonat und destilliert. Die bei 12 Torr und 60—105° übergehende Fraktion nimmt man in Äther auf, schüttelt die äther. Lösung mehrmals mit konz. Natronlauge und trocknet mit festem NaOH. Nun destilliert man abermals, nimmt die Fraktion vom Sdp.₁₂ 60—90° ab und extrahiert sie mehrmals mit Wasser. Die wäßrige Lösung versetzt man mit festem NaOH und nimmt das sich abscheidende Öl in Äther auf. Nach dem Trocknen mit Kaliumcarbonat erhält man bei der Vakuumdestillation (78—84°) 11,3 g (7,3% d. Th.). Redestillation: Sdp.₁₁ 84°.

C₉H₁₈N₂ (154,26). Ber. C 70,07, H 11,76, N 18,16.

Gef. C 70,17, H 11,75, N 17,49.

3. Hydrolyse der Imidazoline- Δ^3

Allgemeine Vorschrift: 0,5 Mol Imidazolin werden in 100 ccm 2 n-HCl gelöst und 2 Stdn. bei 60° gerührt. Die abgekühlte Lösung extrahiert man mit Äther, der das entstandene Keton aufnimmt (Extrakt I). Die salzsaure Lösung wird alkalisch gemacht und das 3,6-Dihydropyrazin bzw. das durch Autoxydation entstandene Pyrazin in Äther aufgenommen (Extrakt II).

Nach Trocknen der äther. Lösungen mit geglühtem Kaliumcarbonat engt man ein und reinigt die Rückstände durch Destillation.

a) Ausgehend von 70,1 g 4-Methyl-2,2-diäthyl-imidazolin- Δ^3 wurden aus dem Ätherextrakt I 26,9 g (62% d. Th.) Diäthylketon vom Sdp. 100—102° erhalten; Semicarbazon Schmp. 139°. Mischschmelzpunkt mit authentischem Präparat 139°.

Aus dem Ätherextrakt II 1,9 g (7% d. Th.) 2,5-Dimethylpyrazin vom Sdp.₁₁ 45—46° ($n_D^{20} = 1,4968$) und 5,7 g (21% d. Th.) Rückstand.

b) Ausgehend von 77,2 g 4,5-Dimethyl-2,2-diäthyl-imidazolin- Δ^3 erhielt man aus dem sauren Ätherextrakt I 30,2 g (70,2% d. Th.) Diäthylketon vom Sdp. 100—101°, Schmp. des Semicarbazons 139°, und aus dem Ätherextrakt II 6,9 g (20,4% d. Th.) Tetramethylpyrazin vom Sdp.₁₁ 71°, welches in Rhomben kristallisiert und bei 81—83° schmilzt.

C₈H₁₂N₂ (136,2). Ber. C 70,56, H 8,88, N 20,57.

Gef. C 70,82, H 9,13, N 20,23.

Mit 2 Molen Wasser liefert das Pyrazin ein in Nadeln kristallisierendes Hydrat vom Schmp. 74—76°.

C₈H₁₂N₂ · 2 H₂O (172,22). Ber. C 55,80, H 9,36, N 16,27.

Gef. C 55,19, H 9,32, N 15,50.

c) Ausgehend von 84,1 g I erhielt man aus dem Ätherextrakt I 36,2 g (84% d. Th.) Diäthylketon vom Sdp. 100—102°, Semicarbazon Schmp. 139°, aus dem Ätherextrakt II 33,7 g (81% d. Th.) 3,6-Dimethyl-2,5-diäthyl-3,6-dihydropyrazin (VI) vom Sdp.₁₁ 80—90°. Dieses bisher unbekannte Dihydropyrazin ist ein stark lichtbrechendes, in Wasser wenig lösliches Öl von aminartigem Geruch. $n_D^{20} = 1,4920$, $d_4^{20} = 0,9385$.

C₁₀H₁₈N₂ (166,4). Ber. C 72,24, H 10,91, N 16,85.

Gef. C 72,51, H 10,71, N 16,93.

3,6-Dimethyl-2,5-diäthyl-3,6-dihydropyrazin (VI) wurde auch durch 18stdg. Einleiten von gasförmigem Ammoniak in eine benzol. Lösung von α -Bromdiäthylketon bei 25–30° mit 50proz. Ausb. erhalten. Es erwies sich in seinen Eigenschaften mit dem durch Hydrolyse aus I erhältlichen identisch; Sdp.₁₁ 88°.

Beide Dihydropyrazine ließen sich mit Kupfersulfatlösung zum gleichen Pyrazin dehydrieren.

Zu einer auf 80° erwärmten Lösung von 113 g $\text{CuSO}_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$ in 280 ccm Wasser werden im Laufe von 2 Stdn. 75 g VI unter Rühren zugegeben und hernach wird noch 1 Stde. bei der gleichen Temp. gerührt. Die dunkle Lösung wird im Wasserdampfstrom destilliert, wobei der Kühler nur mit Luft gekühlt wird. Die in der Vorlage angesammelten Kristalle werden filtriert, mit Eiswasser gewaschen und auf einem Tonteller getrocknet. Schmp. 48–50°. Sie stellen das Oktahydrat des Pyrazins dar.

$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_2 \cdot 8 \text{H}_2\text{O}$ (308,4). Ber. C 38,98, H 10,46, N 9,08.
Gef. C 38,74, H 10,43, N 8,71.

Beim Trocknen des Oktahydrats über Phosphorpentoxyd bildet sich ein braunes Öl, das durch Destillation gereinigt werden kann. Sdp.₂ 65°. Ausbeute 46,7 g (63% d. Th., berechnet auf eingesetztes Dihydropyrazin).

$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_2$ (164,3). Ber. C 73,07, H 9,81, N 17,11.
Gef. C 72,94, H 9,97, N 17,34. Mol-Gew. 164 (Cyclohexan).

4. N-Methylierung von I zu 1,5-Dimethyl-2,2,4-triäthyl-imidazolin- Δ^3 (II)

Zu 104 g I (0,62 Mol) werden 500 ccm 4 n-Natronlauge gegeben; unter gutem Rühren und Kühlen mit Wasser setzt man 235 g Dimethylsulfat (1,86 Mol) tropfenweise zu. Das tiefblau gefärbte Reaktionsprodukt wird von der wäßrigen Schicht abgetrennt und diese dreimal mit Äther extrahiert. Ätherextrakte und organische Schicht werden vereinigt und mehrmals mit gesättigter Kochsalzlösung ausgeschüttelt, bis letztere auf Zusatz von konz. KOH keine organische Schicht mehr abscheidet. Die Ätherlösung wird mit Kaliumcarbonat getrocknet und eingeengt. Bei der Fraktionierung erhält man 68,7 g (60,8% d. Th.) II als farbloses in Wasser unlösliches Öl von campherartigem Geruch; Sdp.₁₁ 76°, $n_D^{20} = 1,4531$, $d_4^{20} = 0,8694$.

$\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{N}_2$ (182,3). Ber. C 72,48, H 12,17, N 15,37.
Gef. C 72,64, H 12,11, N 15,39.

49,3 g II (0,27 Mol) werden mit 200 ccm 2,5 n-HCl versetzt und 24 Stdn. stehengelassen. Die Salzsäurelösung extrahiert man mit Äther und erhält dabei 14,6 g (62,7% d. Th.) Diäthylketon vom Sdp. 100–102°. Semicarbazon Schmp. 139°.

Die salzsaure wäßrige Lösung wird mit NaOH unter Kühlen alkalisch gemacht, mit Äther extrahiert und mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet; man erhält bei der Destillation 12,5 g (40,1% d. Th.) 2-Methylamino-pentan-(3); Sdp.₁₂ 49°, $n_D^{20} = 1,4288$.

$\text{C}_6\text{H}_{13}\text{ON}$ (115,2). Ber. C 62,56, H 11,38, N 12,16.
Gef. C 63,24, H 11,49, N 12,35.

Die gleiche Base erhält man auch aus Bromdiäthylketon durch Begasen mit Methylamin in benzol. Lösung unter Rühren und Kühlen mit Wasser. Das

Einleiten des Methylamins wird so lange fortgesetzt, bis das ausgefallene Hydrobromid in Lösung gegangen ist. Man trennt die untere Schicht ab und extrahiert sie dreimal mit Benzol. Die Benzolextrakte werden mit der organischen Schicht vereinigt, mit Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Die Destillation des Rückstandes ergibt aus 17,5 g Bromdiäthylketon 4,6 g (37,7% d. Th.) an 2-Methylamino-pentan-3 vom Sdp.₁₂ 47—49°, $n_D^{20} = 1,4288$ als farblose, leicht bewegliche, wasserlösliche Flüssigkeit von angenehmem Geruch.

1,5-Dimethyl-4-äthyl-2-propyl-imidazolin- Δ^3 (VIII): 11,5 g (0,1 Mol) 2-Methylamino-pentan-3 werden mit 30 ccm Äther versetzt und unter Kühlen mit gasförmigem Ammoniak gesättigt. Man tropft hierauf unter weiterem Einleiten von Ammoniak 14,4 g (0,2 Mol) Butyraldehyd zu und leitet anschließend noch weitere 3 Stdn. Ammoniak ein. Die organische Schicht wird hernach abgetrennt, mit Kaliumcarbonat getrocknet und fraktioniert. Man erhält beim Sdp.₁₃ 82—83° 8,5 g (50% d. Th.) VIII in Form einer farblosen, mit Wasser mischbaren Flüssigkeit, die außerordentlich hydrolyseempfindlich ist.

$C_{10}H_{20}N_2$ (168,3). Ber. C 71,37, H 11,98, N 16,65.
Gef. C 71,90, H 12,16, N 15,90.

5. Acylierungen von I

a) *1-Acetyl-5-methyl-2,2,4-triäthyl-imidazolin- Δ^3* (III): 84,2 g I (0,5 Mol) werden in 85 ccm Diäthylketon gelöst und unter Kühlen mit Wasser und Rühren mit 51,1 g Acetanhydrid (0,5 Mol) tropfenweise versetzt. Nach 1 Stde. fügt man unter gutem Rühren und Kühlen 300 ccm 2 n-NaOH hinzu, trennt die organische Schicht ab und fraktioniert sie nach dem Trocknen mit Kaliumcarbonat. Man erhält beim Sdp.₁₀ bis 110° als Vorlauf 11 g I und von 110—138° 76 g (73% d. Th.) III. Es siedet bei der wiederholten Destillation bei 136°/10 Torr und stellt ein stark lichtbrechendes Öl von angenehmem Geruch dar, das unter Erwärmen mit Wasser mischbar ist. $n_D^{20} = 1,4753$, $d_4^{20} = 0,9696$.

$C_{12}H_{22}ON_2$ (210,3). Ber. C 68,55, H 10,55, N 13,32.
Gef. C 68,43, H 10,54, N 13,49.

84,2 g (0,404 Mol) III werden mit 100 ccm 2 n-HCl 5 Stdn. auf kochendem Wasserbad erhitzt. Nach Abkühlen extrahiert man mit Äther, trocknet die Ätherschicht über Kaliumcarbonat und erhält 18,5 g (53,2% d. Th.) Diäthylketon, Sdp. 98—104°. Semicarbazon: Schmp. 140°.

Die wäßrige Schicht wird ammoniakalisch gemacht und mit Diäthylketon extrahiert. Der Extrakt wird mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und destilliert. Nach einem Vorlauf bei 10 Torr und 60—110° von 1,7 g (5% d. Th.) IV erhält man 31,8 g (55% d. Th.) 2-Acetamino-pentan-3 (V) vom Sdp.₁₀ 110—140°, welches bei der Redestillation bei 10 Torr bei 132° siedet. $n_D^{20} = 1,4568$, $d_4^{20} = 1,012$.

$C_7H_{13}O_2N$ (143,2). Ber. C 58,72, H 9,15, N 9,78.
Gef. C 59,59, H 9,44, N 10,11.

4 g 2,4-Dinitrophenylhydrazin (0,02 Mol) werden in etwas Methanol unter Zugabe einiger Tropfen Schwefelsäure 1:1 gelöst und 2,86 g V (0,02 Mol) unter Rühren zugetropft. Eine Probe wird im Reagensglas unterkühlt und zur Kristallisation gebracht und dann zur Hauptmenge gegeben, wobei diese ebenfalls auskristallisiert. Man kühlt ab, filtriert und wäscht mit gekühltem

Methanol nach. 4,5 g (70% d. Th.) 2-Acetamino-pentan-3-(2',4'-dinitrophenylhydrazon vom Schmp. 158—159° aus Äthanol.

$C_{13}H_{17}O_5N_5$ (323,3). Ber. C 48,30, H 5,42, N 21,66.
Gef. C 48,41, H 5,30, N 21,83.

V, hergestellt nach dem Verfahren von Treibs und Sutter⁵ durch Reduktion von Isonitrosodiäthylketon hatte die gleichen Eigenschaften wie das aus der Hydrolyse von III erhaltene und gab ein 2,4-Dinitrophenylhydrazon vom Schmp. 159°. Der Mischschmelzpunkt beider Präparate zeigte keine Depression.

Bei der Hydrolyse von 52,5 g III (0,25 Mol) mit 200 ccm 2,5 n-HCl unter 3,5stdg. Kochen unter Rückfluß erhält man neben Diäthylketon aus der ammoniakalisch gemachten Lösung 12,2 g (58,7% d. Th.) IV vom Sdp.₁₂ 80—90° und nur mehr 6,6 g (18,4% d. Th.) V vom Sdp.₁₂ 133—136°, ein Zeichen, daß die Hydrolysebedingungen so drastisch waren, daß bereits eine weitgehende Entacetylierung des primären Hydrolyseproduktes V stattfand.

b) 1-(3',5'-Dinitrobenzoyl)-5-methyl-2,2,4-triäthyl-imidazolin- Δ^3 (VI): 33,6 g I (0,2 Mol) werden mit 125 ccm 2 n-NaOH versetzt, unter kräftigem Rühren wird eine benzolische Lösung von 57,7 g (0,25 Mol) 3,5-Dinitrobenzoylchlorid zugefügt. Man erhitzt 10 Min. unter Rühren auf dem Wasserbad. Nach dem Abkühlen schüttelt man die Benzollösung mehrmals mit verd. NaOH, dann mit Wasser und trocknet mit Kaliumcarbonat.

Nach Abdestillieren des Benzols erhält man 38,6 g (63,6% d. Th.) VI in Form grüngelber Kristalle vom Schmp. 139—140° (aus Diäthylketon).

$C_{17}H_{22}O_5N_4$ (362,4). Ber. C 56,34, H 6,12, N 15,46.
Gef. C 56,04, H 6,16, N 15,57.

35,8 g (0,098 Mol) VI werden mit 100 ccm 2 n-HCl versetzt und 3,5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Das sich abscheidende Öl oder die Kristalle werden in reichlich Benzol aufgenommen, dann nacheinander mit verd. NaOH, verd. HCl und Wasser gewaschen. Anschließend trocknet man mit Kaliumcarbonat und destilliert das Benzol ab. Der Rückstand ergibt, aus Äthanol umkristallisiert, 25,4 g (87% d. Th.) gelbe Nadeln. Schmp. 147—148° von 2-(3',5'-Dinitrobenzoylamino)-pentanon-(3).

$C_{12}H_{13}N_3O_6$ (295,3). Ber. C 48,82, H 4,44, N 14,23.
Gef. C 48,90, H 4,48, N 14,36.

6. Dehydrierung der 2,2-Dialkylimidazoline- Δ^3 zu 2-Isoimidazolen

Allgemeine Vorschrift: Zu einem Mol 2,2-Dialkylimidazolin- Δ^3 fügt man 1 Grammatom feingepulverten Schwefels hinzu und rührt etwa 30 Min. bei Raumtemp., wobei sich das Gemisch gelbbraun färbt. Anschließend erwärmt man bis zur lebhaften Schwefelwasserstoffentwicklung, die bei etwa 60—70° beginnt; nach Abflauen derselben erhöht man die Temperatur kurze Zeit um weitere 20°. Gesamtdauer der Dehydrierung 1—2 Stdn.

Den Rückstand destilliert man unter vermindertem Druck. Das Destillat wird mehrmals mit konz. NaOH geschüttelt, wobei übelriechende Verunreinigungen entfernt werden, über Ätznatron getrocknet und fraktioniert (vgl. Tab. 2).

In der Tab. 4 sind die Bruttoformeln, Molgewichte und Elementaranalysen der einzelnen 2-Isoimidazole angegeben. Die Bezeichnung ist dieselbe wie in Tab. 2.

Tabelle 4. Bruttoformeln, Mol-Gewichte und Elementaranalysen von 2-Isoimidazolen

Nr.	Bruttoformel	Molgewicht	Berechnet			Gefunden		
			C	H	N	C	H	N
12	$C_9H_{16}N_2$	152,2	71,00	10,59	18,41	71,28	10,65	18,31
13	$C_9H_{16}N_2$	152,2	71,00	10,59	18,41	70,93	10,68	18,18
14	$C_{10}H_{18}N_2$	166,3	72,24	10,91	16,85	72,36	11,02	16,59

Hydrolyse von 4,5-Dimethyl-2,2-diäthyl-2-isoimidazol

70 g (0,46 Mol) werden mit 500 ccm 2 n-HCl 3,5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Hierauf destilliert man ab, bis das Destillat nicht mehr gelb übergeht, sättigt dieses mit Kochsalz, trennt die organische Schicht ab und extrahiert die Kochsalzlösung mehrmals mit Äther. Die Ätherextrakte vereinigt man mit der organischen Schicht, trocknet mit Natriumsulfat und destilliert. Der übergelassene Äther ist durch Diacetyl tiefgelb gefärbt. Beim Sdp.₇₆₀ 80—95° erhält man 20,5 g (51,8% d. Th.) Diacetyl als stechend riechende gelbe Flüssigkeit, die ein bei 240—241° schmelzendes Dioxim liefert, welches mit Nickelionen einen hochroten Niederschlag gibt. Mischschmelzpunkt mit authentischem Präparat vom Schmp. 242° : 239°.

Aus der äther. Lösung erhält man durch Ausschütteln mit Wasser, Versetzen der wäßrigen Lösung mit Hydroxylamin-hydrochlorid und Soda bis zur schwach alkalischen Reaktion Diacetyldioxim, das abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im heißen Wasser umkristallisiert, ebenfalls bei 242° schmilzt und mit authentischem Präparat keine Depression beim Mischschmelzpunkt ergibt.

Hydrolyse von VII

41,5 g VII (0,25 Mol) werden mit 200 ccm 2,5 n-HCl 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen trennt man die organische Schicht ab, verdünnt sie mit etwas Äther und wäscht mehrmals mit Wasser, um möglichst viel Diketon zu extrahieren. Die Waschwässer werden zur wäßrigen Phase gegeben.

Die gelbbraune Ätherlösung kocht man mit etwas verd. NaOH, bis das Kondensat nicht mehr gelb gefärbt ist. Hierbei wird das noch vorhandene α -Diketon zum Chinon kondensiert¹³.

Die Natronlauge trennt man nach dem Abkühlen ab und verwirft sie. Die Ätherlösung trocknet man mit Kaliumcarbonat und destilliert. Man erhält bei 99—101° 8,6 g (40% d. Th.) farbloses Diäthylketon, das ein bei 139° schmelzendes Semicarbazon gibt. Als Destillationsrückstand hinterbleiben 4,9 g (30,1% d. Th.) Durochinon in Form von gelben Nadeln vom Schmp. 108—110°.

Die wäßrige Phase sättigt man mit Kochsalz und extrahiert mit Äther. Der Ätherextrakt wird mit geglühtem Natriumsulfat getrocknet und destilliert. Beim Sdp.₇₈₅ 100—106° erhält man 6,1 g (24,4% d. Th.) Acetylpropionyl als stechend riechende gelbe Flüssigkeit, die ein bei 172—173° schmelzendes Dioxim liefert, welches mit Nickelionen einen kognakfarbenen Niederschlag gibt. Der Mischschmelzpunkt mit Methyläthylglyoxim nach Belcher¹² vom Schmp. 171—172° zeigte keine Depression.

¹³ L. Schotte, Acta Chem. Scand. 5, 969 (1951).