

HORST BAGANZ und SIEGFRIED RABE^{*)}

Reaktionen von β - und γ -Keto-carbonsäureestern mit Äthylendiaminen

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität Berlin

(Eingegangen am 17. April 1965)

Bei der Umsetzung von β -Keto-carbonsäureestern mit Äthylendiamin oder dessen *N*-monoalkylsubstituierten Derivaten entstehen unter Abspaltung von Ester 2-Alkyl- Δ^2 -imidazoline. Die Verwendung der acetalisierten β -Ketoester führt zu den gleichen Verbindungen und nicht, wie erwartet, zu den geschützten β -Keto-imidazolinen. Der Verlauf dieser Fragmentierungsreaktion wird diskutiert. Mit Lävulinsäure-äthylester-äthylenacetal dagegen ergeben die Umsetzungen die acetalisierten 2-[γ -Keto-butyl]-imidazoline. Durch milde saure Hydrolyse läßt sich die entsprechende Carbonylverbindung in Freiheit setzen.

Die Beständigkeit der 2-Diäthoxymethyl-Gruppierung in den 2-Diäthoxymethyl- Δ^2 -imidazolinen gegen hydrolytische Spaltung läßt sich auf die starke elektronen-anziehende Wirkung des benachbarten Imidazolinringes zurückführen¹⁾. Es wurde nun untersucht, ob und in welchem Maße entsprechende Verbindungen mit β - und γ -ständiger Carbonylgruppe bzw. Verseifung ihrer acetalisierten Derivate hierdurch beeinflußt werden.

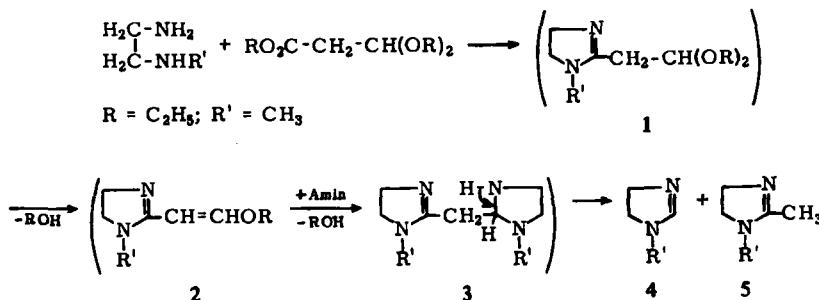
Als nächst höheres Homologes des Diäthoxyessigesters wurde β,β -Diäthoxy-propionsäure-äthylester mit einem primär-sekundären 1.2-Diamin, und zwar *N*-Methyl-äthylendiamin, umgesetzt. Die destillative Aufarbeitung ergab keine einheitliche Verbindung; vielmehr konnten bei Verwendung eines molaren Überschusses Diamin gaschromatographisch zwei Verbindungen im Verhältnis 1:1 festgestellt werden. Aufgrund ihrer Retentionszeiten wurden sie durch Vergleich mit authentischem Material als 1-Methyl- (**4**) und 1.2-Dimethyl- Δ^2 -imidazolin (**5**) identifiziert.

Aufgrund dieses Ergebnisses war zu vermuten, daß nach Umwandlung der Ester-gruppierung, d. h. Ausbildung eines Imidazolin-acetals (**1**), die β -Eliminierung von Alkohol auch im alkalischen Medium stattfinden kann und sich dann an den inter-medior entstehenden Vinyläther **2** sofort überschüssiges Diamin anlagert. Nach Ab-spaltung eines zweiten Mol. Alkohols und intramolekularem Ringschluß wird ein Imidazolin-Derivat **3** gebildet, welches unter den Reaktionsbedingungen unbeständig ist und sich in zwei Imidazolinmoleküle spaltet. Derartige Reaktionen, die unter Spaltung einer C-C-Bindung und gleichzeitiger Ausbildung einer C=N-Bindung verlaufen, sind bekannt und vor allem bei Dihydrobenzimidazolen²⁾ näher untersucht worden.

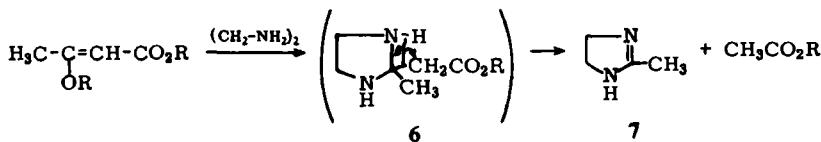
^{*)} Dissertat. Techn. Univ. Berlin 1964.

¹⁾ H. Baganz, S. Rabe und J. Repplinger, Chem. Ber. **98**, 2572 (1965).

²⁾ R. C. Elderfield und J. R. McCathy, J. Amer. chem. Soc. **73**, 975 (1951).



β -Äthoxy-crotonsäure-äthylester wurde zur Überprüfung dieses vermuteten Reaktionsablaufs herangezogen und ergab mit Äthylendiamin in Übereinstimmung dazu 2-Methyl-imidazolin (7). Außerdem wurde Äthylacetat und – wahrscheinlich als Folgeprodukt – N,N'-Diacetyl-äthylendiamin erhalten³⁾.



Die Entstehung von Äthylacetat bedeutet, daß in diesem Fall, da hier ja schon der Vinyläther vorliegt, bereits teilweise vor der Ester-Ammonolyse ein Angriff des Äthylendiamins an der Doppelbindung und anschließend Fragmentierung der Zwischenverbindung 6 erfolgt.

Mit Acetessigester-äthylenacetal verläuft die Reaktion analog. Obwohl sich der Äthylenacetalring im allgemeinen durch große Beständigkeit in alkalischem Medium auszeichnet, wurde auch hier bei der Umsetzung mit 2 Mol N-Butyl-äthylendiamin wiederum ein Gemisch von 2-Methyl-1-butyl-imidazolin (9a) und Äthylenglykol im Verhältnis 2 : 1 erhalten, das gaschromatographisch getrennt wurde.

Danach muß also neben der Reaktion der Estergruppe ebenfalls ein Angriff des Diamins am Äthylenacetalring stattfinden. Die Spaltung des Dioxolanringes bei der Reaktion ist bemerkenswert, denn 1,3-Dioxolan selbst ist unter den gleichen Reaktionsbedingungen in Gegenwart von Äthylendiamin beständig⁴⁾.

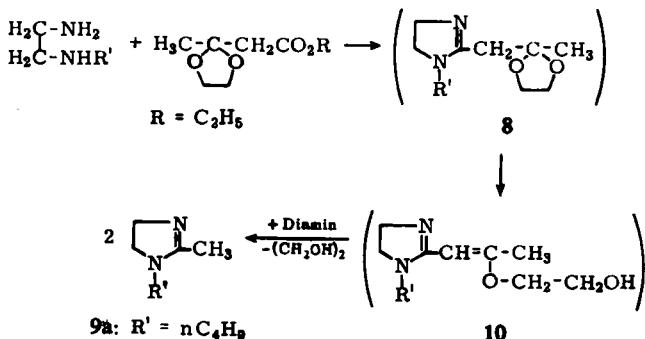
Bei der Umsetzung von Acetessigester-äthylenacetal mit o-Phenyldiamin in Gegenwart von Natriumäthylat blieb der Acetalring erhalten, und es wurde Acetonylbenzimidazol-äthylenacetal⁵⁾ erhalten. Die unter gleichartigen Bedingungen durchgeführte Umsetzung mit N-Butyl-äthylendiamin, Acetessigester-äthylenacetal und Natriumäthylat ergab N-Butyl-N'-acetyl-äthylendiamin. Es erfolgte also auch in diesem Fall die bereits festgestellte Fragmentierung des Acetessigestermoleküls. Die Bildung der Acylverbindung läßt sich durch Hydrolyse des Imidazolinringes 9a im stark alkalischen Medium bei der Aufarbeitung des Reaktionsproduktes erklären.

3) K. Bittmann, Diplomarb. Techn. Univ. Berlin 1962.

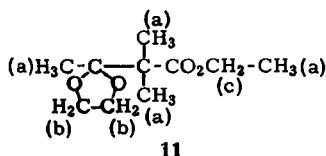
4) H. Baganz und L. Domaschke, unveröffentlicht.

5) A. Rossi, H. Hunger und J. Kebrle, Helv. chim. Acta 43, 1298 (1960).

Die Ursache der leichten Aufspaltbarkeit des Äthylenacetalringes dürfte darin zu suchen sein, daß durch Umwandlung der Äthoxycarbonylgruppe in einen Imidazolinring die α -Methylenprotonen der Zwischenverbindung **8** besonders stark acidifiziert werden. Die Abgabe eines Protons und Öffnung des Dioxolanringes ermöglichen die Ausbildung einer Doppelbindung in **10** und damit einen erneuten nucleophilen Angriff des Amins. Für den weiteren Reaktionsverlauf wird man eine Verbindung analog **3** und deren gleichartigen Zerfall anzunehmen haben.



Die Aufspaltung des Äthylenacetalringes dürfte nach den hier getroffenen Vorstellungen nicht eintreten, wenn man von α,α -disubstituierten Verbindungen ausgeht. Nach Kühn⁶⁾ sollen aber Äthylenacetale von α,α -disubstituierten Acetessigestern nicht darstellbar sein, da für deren Entstehen die Ausbildung der Enolform vorausgesetzt wird. Im Gegensatz dazu erhielten wir bei Anwendung größerer Katalysatormengen und wesentlich längerer Reaktionszeiten α,α -Dimethyl-acetessigester-äthylenacetal (**11**) in guter Ausbeute.



Nach dem IR-Spektrum liegt die Carbonylbande der Estergruppe im üblichen Bereich bei $1720/\text{cm}$, während die Schwingungen des Äthylenacetalringes bei 1086 und $1040/\text{cm}$ zu finden sind und um ca. $30/\text{cm}$ längerwellig verschoben erscheinen. Das NMR-Spektrum zeigt 12 Protonen, die den vier Methylgruppen (a) entsprechen, zwischen $8.73 - 8.84 \tau$ und 6 Protonen um 6τ für die Methylengruppen neben einem Sauerstoffatom. Die C-4- und C-5-Protonen des Dioxolanringes (b) ergeben in Übereinstimmung mit Caspi et al.⁷⁾ ein Singulett bei 6.12τ , welches dem Quartett von (c) überlagert ist.

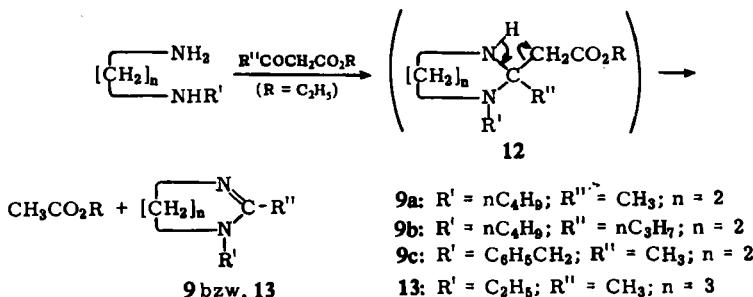
Bei der Umsetzung von **11** mit *N*-Butyl-äthylendiamin konnte jedoch selbst durch Erhitzen auf $200 - 240^\circ$ und Verwendung sowohl basischer als auch saurer Katalysatoren keine Reaktion erzielt werden. Die Ausgangsverbindungen wurden zurück erhalten.

⁶⁾ M. Kühn, J. prakt. Chem. **156**, 103 (1940).

⁷⁾ E. Caspi, A. Wittstruck und D. Piatak, J. org. Chemistry **27**, 3183 (1962).

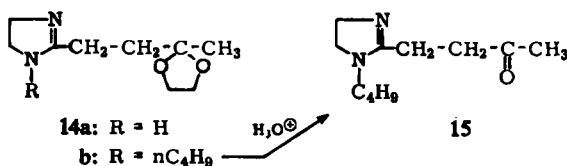
Der Vergleich zwischen Acetessigester und seinem Acetal legte nun nahe, auch die Reaktion von *N*-Butyl-äthylendiamin und Acetessigester selbst zu untersuchen. Beim Erhitzen der Reaktionspartner im gleichen Molverhältnis tritt bei 135° Abspaltung von Wasser und Essigester ein, und man erhält 2-Methyl-1-butyl-imidazolin (**9a**) in 78% Ausbeute und guter Reinheit. Die Ausbeute lässt sich aber durch überschüss. Diamin nicht weiter steigern, d. h. die Estergruppe kann bei diesen Reaktionstemperaturen nicht zur Reaktion gebracht werden. Einen gleichartigen Verlauf nehmen die Umsetzungen mit Butyrylessigester und α,α -Dimethyl-acetessigester.

Man kann daher für den Ablauf der Reaktion ein durch Wasserabspaltung entstandenes Zwischenprodukt **12** annehmen, welches sich nun, wie bereits für **3** und **6** beschrieben, durch Fragmentierung stabilisiert.



Diese Ergebnisse zeigen, daß eine Darstellung von 2-[β -Keto-alkyl]- Δ^2 -imidazolinen durch Umsetzung von geschützten β -Ketoestern mit 1,2-Diaminen nicht möglich ist.

Die Darstellung einer γ -Ketoverbindung des Imidazolins, des [2-(1-Butyl- Δ^2 -imidazolinyl-(2))-äthyl]-methyl-ketons (**15**), verlief dagegen ohne Schwierigkeiten durch saure Hydrolyse des aus Lävulinsäure-äthylester-äthylenacetal und *N*-Butyl-äthylendiamin hergestellten [2-(1-Butyl- Δ^2 -imidazolinyl-(2))-äthyl]-methyl-keton-äthylenacetals (**14b**). Von **14a** wurde bei der sauren Hydrolyse nur in Gegenwart von 2,4-Dinitrophenylhydrazin das entspr. Hydrazon erhalten, dagegen gelang es nicht, unter den angewandten Bedingungen das Keton selbst zu isolieren. Das IR-Spektrum von **15** zeigt neben der Bande bei 1619/cm für die C=N-Bindung eine gleichstarke Absorption der Carbonylgruppe bei 1715/cm, wie für ein gesättigtes aliphatisches Keton zu erwarten ist.



Dem Senator für Wirtschaft (ERP), Berlin, und dem Fonds der Chemie danken wir für die finanzielle Förderung der Arbeit.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Umsetzung mit geschützten β -Ketoestern

a) 19.0 g (100 mMol) β,β -Diäthoxy-propionsäure-äthylester wurden mit 18.5 g (250 mMol) *N*-Methyl-äthylendiamin und 3 Tropfen konz. Salzsäure unter einer Vigreux-Kolonne innerhalb von 6 Stdn. auf 230° erhitzt. Der nach Abspaltung von Wasser und Äthanol verbleibende Rückstand siedete zwischen 140–160° und ergab 14 g eines Gemisches von *1*-Methyl- (4) und *1,2-Dimethyl-imidazolin* (5). Da sie nach dem Gaschromatogramm (Trägergas H₂, Druck 20 psi, Kolonne 70040, Papiervorschub 2.5 cm/Min.) im Verhältnis 1:1 vorliegen, beträgt der Umsatz des Acetaesters danach 77%. Der Vergleich mit authent. Material lieferte übereinstimmende Retentionswerte (bei 168°): 4 18.0, 5 29.2 cm.

b) 120 g (0.75 Mol) β -Äthoxy-crotonsäure-äthylester und 300 ccm Äthylendiamin wurden unter Röhren 6 Stdn. lebhaft zum Sieden erhitzt. Anschließend wurden die bis 150° siedenden Anteile unter Normaldruck abdestilliert (Destillat I). Danach wurde eine im Bereich um 190–195° siedende Fraktion erhalten, die sofort im Kühler erstarrte (Destillat II). Der Kolbenrückstand erstarrte in der Kälte und wurde in Äthanol gelöst, mit Kohle aufgekocht und im Kühlschrank aufbewahrt. Die erhaltenen Kristalle wurden aus Äthanol nochmals umkristallisiert: *N,N'-Diacetyl-äthylendiamin*, Schmp. 173° (Lit.⁸⁾: Schmp. 173°.

Das Destillat I ergab bei der fraktionierten Destillation nach Entfernung des Äthylendiamins einen kristallinen Rückstand vom Sdp. 195°. Aus den Destillaten I und II wurden insgesamt 69 g (0.82 Mol) *Lysidin* (7) erhalten, ferner 17 g (0.12 Mol) *N,N'-Diacetyl-äthylendiamin* und 44 g einer farblosen Flüssigkeit, die gaschromatographisch als Mischung von 33.5 g (0.73 Mol) Äthanol und 10.5 g (0.12 Mol) Äthylacetat erkannt wurde.

Schmp. des Pikrates von Lysidin: 201–202°.

c) 35.0 g (200 mMol) *Acetessigester-äthilenacetal* wurden mit 46.5 g (400 mMol) *N-Butyl-äthylendiamin* und 3 Tropfen konz. Salzsäure innerhalb von 7 Stdn. auf 210° erhitzt. Der Rückstand wurde i. Vak. destilliert, wobei zwischen 80–102° 64 g eines Gemisches von *2-Methyl-1-butyl- Δ^2 -imidazolin* (9a) und Glykol übergingen. Deren Verhältnis wurde gaschromatographisch zu 2:1 ermittelt. Retentionswerte (bei 187°, sonst Bedingungen wie unter a)): 9a 41.5, Glykol 12.1 cm. Der basische Anteil ließ sich als Pikrat abtrennen und ergab 41.6 g (74%) 9a. Sdp.₁₂ 96°, n_D^{20} 1.4680. IR-Spektrum (Film): 1620, 1275/cm.

C8H16N2 (140.2) Ber. C 68.51 H 11.50 N 19.98 Gef. C 68.15 H 11.40 N 19.23

Pikrat: Schmp. 118° (Äthanol).

C8H17N2C6H2N3O7 (369.4) Ber. C 45.53 H 5.19 N 18.96 Gef. C 45.50 H 5.31 N 18.98

d) In Gegenwart von Natriumäthylat: 4.6 g (0.20 g-Atom) Natrium in 160 ccm Äthanol, 23.2 g (200 mMol) *N-Butyl-äthylendiamin* und 35.0 g (200 mMol) *Acetessigester-äthilenacetal* wurden anfangs auf dem Wasserbad und nach Abdestillieren des überschüss. Alkohols 3 Stdn. auf 200° erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde der feste Kolbeninhalt in 50 ccm Wasser gelöst, mit Essigester extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und destilliert. Dabei wurden 25.4 g (40%) *N-Butyl-N'-acetyl-äthylendiamin* erhalten. Sdp._{0.1} 125–128°, n_D^{20} 1.4620.

C8H18N2O (158.2) Ber. C 60.73 H 11.46 N 17.70 Gef. C 61.04 H 11.73 N 17.48

⁸⁾ W. E. Bachmann, J. Amer. chem. Soc. **72**, 3132 (1950).

Umsetzung mit β -Ketoestern

a) *2-Methyl-1-butyl- Δ^2 -imidazolin (9a)*: 23.2 g (200 mMol) *N-Butyl-äthylendiamin* wurden mit 26.0 g (200 mMol) *Acetessigester* und ca. 20 mg *p-Toluolsulfinsäure* innerhalb von 5 Stdn. auf 210° erhitzt. Die Destillation ergab 21.8 g (78 %) 9a. Sdp.₁₂ 96°, n_D^{25} 1.4680.

b) *2-Propyl-1-butyl- Δ^2 -imidazolin (9b)*: Wie unter a) beschrieben, wurden 23.2 g (200 mMol) *N-Butyl-äthylendiamin* und 32.1 g (200 mMol) *Butyrylessigsäure-äthylester* umgesetzt. Ausb. 31.1 g (92 %). IR-Spektrum (Film): 1617, 1285/cm. Sdp.₁₂ 113°, n_D^{25} 1.4640.

Pikrat: Schmp. 81° (Äthanol).

$C_{10}H_{21}N_2C_6H_2N_3O_7$ (397.4) Ber. C 48.36 H 5.83 N 17.62 Gef. C 48.35 H 5.90 N 17.17

c) *2-Methyl-1-äthyl- Δ^2 -tetrahydropyrimidin (13)* wurde auf gleichem Wege aus 10.4 g (200 mMol) *N-Äthyl-trimethylendiamin* und 26.0 g (200 mMol) *Acetessigester* hergestellt. Ausb. 20.1 g (79 %). IR-Spektrum (Film): C=N—(Ring) 1620/cm. Sdp.₁₂ 84°, n_D^{25} 1.4859.

$C_7H_{14}N_2$ (126.2) Ber. C 66.62 H 11.18 Gef. C 66.48 H 11.51

d) *2-Methyl-1-benzyl- Δ^2 -imidazolin (9c)* konnte analog aus 30.0 g (200 mMol) *N-Benzyl-äthylendiamin* und 26.0 g (200 mMol) *Acetessigester* erhalten werden. Ausb. 25.9 g (74.5 %). Sdp._{0.1} 97°, n_D^{25} 1.5550.

α,α -Dimethyl-acetessigester-äthylenacetal (11): 31.6 g (200 mMol) *α,α -Dimethyl-acetessigester* und 24.8 g (400 mMol) *Äthylenglykol* wurden mit 100 ccm Benzol und 80 mg *p-Toluolsulfinsäure* 30 Stdn. unter einem Wasserabscheider erhitzt. Nach üblicher Aufarbeitung erhielt man 25.6 g (63.5 %) 11. IR (Film): CO₂R 1720, Äthylenacetalring 1086, 1040/cm. Sdp.₁₂ 103°, n_D^{25} 1.4367.

$C_{10}H_{18}O_4$ (202.2) Ber. C 59.38 H 8.97 Gef. C 59.21 H 8.90

2,4-Dinitro-phenylhydrazone: Schmp. 108.5° (Äthanol), Ausb. 76.3 %.

$C_{14}H_{18}N_4O_6$ (338.3) Ber. C 49.70 H 5.36 N 16.56 Gef. C 49.74 H 5.57 N 16.00

2-(γ -Keto-butyl)-imidazolin 15

a) *(2-(Δ^2 -Imidazolinyl-(2))-äthyl)-methyl-keton-äthylenacetal (14a)*: 94.0 g (500 mMol) *Lävulinsäure-äthylester-äthylenacetal* und 240 g (ca. 6 Mol) *Äthylendiamin* wurden 12 Stdn. unter Rühren zum Sieden gebracht. Anschließend wurde das überschüss. Äthylendiamin i. Vak. abgezogen. Der Rückstand ergab 85 g eines mit der Hauptmenge bei 175–185°/0.2 Torr siedenden Destillats. Durch Feinfraktionierung dieses Anteils konnten 42.2 g (45.7 %) kristallines 14a erhalten werden. Schmp. 61–63° (Petroläther 60–80°). IR-Spektrum (CHCl₃): 1640, 1295/cm.

$C_9H_{16}N_2O_2$ (184.2) Ber. C 58.67 H 8.75 N 15.21 Gef. C 58.20 H 8.94 N 15.34

Pikrat: Schmp. 106–107° (Äthanol).

$C_9H_{17}N_2O_2C_6H_2N_3O_7$ (413.3) Ber. N 16.95 Gef. N 16.86

2,4-Dinitro-phenylhydrazon-hydrochlorid: Schmp. 217° (Methanol/Wasser), Ausb. 87.5 %.

$C_{13}H_{17}N_6O_4Cl$ (356.8) Ber. C 43.76 H 4.80 Cl 9.94 Gef. C 43.63 H 4.93 Cl 10.01

b) *[2-(1-Butyl- Δ^2 -imidazolinyl-(2))-äthyl]-methyl-keton-äthylenacetal (14b)*: 35.0 g (300 mMol) *N-Butyl-äthylendiamin* und 56.5 g (300 mMol) *Lävulinsäure-äthylester-äthylenacetal* wurden allmählich auf 210° erhitzt. Der Rückstand wurde rektifiziert und ergab 40.8 g (57 %) 14b. IR-Spektrum (CCl₄): 1625, 1290, 1190/cm. Sdp._{0.1} 144–146°, n_D^{25} 1.4805.

Pikrat: Schmp. 105° (Äthanol).

$C_{13}H_{25}N_2O_2C_6H_2N_3O_7$ (469.4) Ber. C 48.61 H 5.80 N 14.92 Gef. C 48.69 H 5.62 N 14.71

c) [2-(1-Butyl- Δ^2 -imidazolinyl-(2))-äthyl]-methyl-keton (**15**): 24.0 g (100 mMol) **14b** wurden mit 100 ccm Äthanol und 50 ccm 2n HCl 45 Min. auf dem Wasserbad erwärmt. Danach wurde i. Vak. eingeengt, bei 0° mit verd. Natronlauge versetzt, mit Essigester extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Verdampfen des Lösungsmittels hinterblieben 17.1 g (87%) **15** als gelbes, wasserlösliches Öl. IR (Film): —CO— 1715, C=N— 1619/cm. Sdp.-0.1 86—87°, n_D^{25} 1.4785.

Pikrat: Schmp. 88° (Äthanol).

$C_{11}H_{21}N_2O_2C_6H_2N_3O_7$ (425.4) Ber. C 48.00 H 5.45 N 16.46 Gef. C 47.68 H 5.41 N 16.21

2,4-Dinitro-phenylhydrazon-hydrochlorid: Schmp. 108° (Äthanol/Wasser).

$C_{17}H_{25}N_6O_4Cl$ (412.9) Ber. Cl 8.58 Gef. Cl 8.31

[193/65]