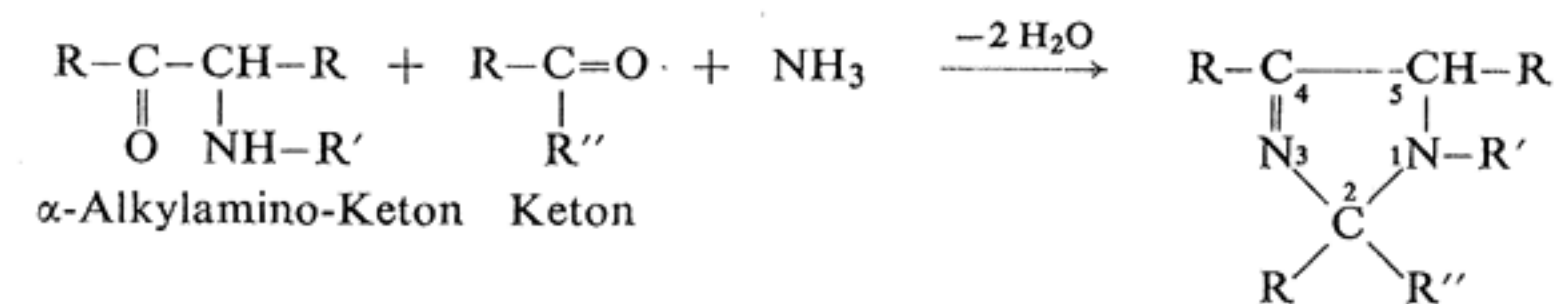


solcher Verbindungen berichtet, veranlaßt mich zur Veröffentlichung von Versuchsergebnissen, die schon vor längerer Zeit erhalten worden sind<sup>2)</sup>.

Es wurden Imidazoline- $\Delta^3$  durch *Umsetzung von  $\alpha$ -Amino- bzw.  $\alpha$ -Alkylamino-ketonen mit Carbonylverbindungen und Ammoniak* gewonnen:



R' = H, wenn man von  $\alpha$ -Aminoketonen ausgeht; R'' = H, wenn Aldehyde eingesetzt werden; R = Alkyl- oder Arylrest, in 2- und 5- Stellung auch noch H.

Als  $\alpha$ -Amino- bzw.  $\alpha$ -Alkylamino-ketone fanden Verwendung:

$\alpha$ -Amino-acetophenon	$\alpha$ -Methylamino-propioiphenon (Ephedron)
$\alpha$ -Methylamino-acetophenon	$\alpha$ -Amino- $\alpha$ -phenyl-aceton
$\alpha$ -Amino-propioiphenon (Norephedron)	$\alpha$ -Methylamino- $\alpha$ -phenyl-aceton

Als Carbonylkomponenten wurden eingesetzt:

Paraformaldehyd	Benzaldehyd	Cyclohexanon
n-Octylaldehyd	$\alpha$ -Pyridinaldehyd	

Wegen der Instabilität der Aminoketobasen wurden deren Salze in die Reaktion eingesetzt und die aus diesen durch Ammoniak freigesetzten Basen „*in statu nascendi*“ zur Umsetzung gebracht. Es wurden jeweils 1 Mol  $\alpha$ -Amino- bzw.  $\alpha$ -Alkylamino-keton-hydrochlorid (in wäßriger Lösung) und 1 Mol Carbonylverbindung unter kräftigem Rühren langsam mit 2 bis 3 Molen Ammoniak (konz. wäßrige Lösung oder Gas) versetzt. Die Umsetzung von  $\alpha$ -Amino-ketonen verlief unter diesen Bedingungen nicht so günstig wie die der  $\alpha$ -Alkylamino-ketone, was zu erwarten war, da die ersteren leicht mit sich selbst kondensieren<sup>3)</sup>. Deshalb wurde bei der Umsetzung von  $\alpha$ -Amino-ketonen so verfahren, daß die Carbonylkomponente mit Ammoniak vorgelegt und das  $\alpha$ -Aminoketon-hydrochlorid in wäßriger Lösung unter kräftigem Rühren langsam zugetropft wurde. Diese Reaktionsführung ließ sich wiederum nur bei Umsetzung mit Ketonen anwenden, da Aldehyde mit Ammoniak zu schnell in anderer Richtung weiterreagieren. Auf solche Weise konnten auch  $\alpha$ -Aminoketone in sehr guten Ausbeuten in Imidazoline- $\Delta^3$  übergeführt werden. Die Umsetzungen verliefen im allgemeinen stark exotherm, so daß meist gekühlt werden mußte.

Die Imidazoline- $\Delta^3$  sind als Basen unter Verschuß relativ beständig. Sie wurden, wenn sie nicht als kristalline Substanzen von der flüssigen Phase durch Filtrieren abgetrennt werden konnten, mit Äther oder Benzol extrahiert und nach dem Trocknen der Lösungen mit Natriumsulfat durch Destillation gewonnen. Die meisten Imidazo-

Ann. Chem. **625**, 98-103 (1959)

## IMIDAZOLINE- $\Delta^3$ , I

VON GERHARD KIRCHNER

Aus der Forschungsabteilung des VEB Fahlberg-List, Magdeburg

Eingegangen am 6. Februar 1959

Es wurde eine Synthese der Imidazoline- $\Delta^3$  gefunden.

Imidazoline- $\Delta^3$  sind meines Wissens noch nicht beschrieben worden. Eine Veröffentlichung von F. ASINGER und M. THIEL<sup>1)</sup>, die im Zusammenhang mit der Thiazolin- $\Delta^3$ -Synthese und anderen Synthesen über die Möglichkeit der Darstellung

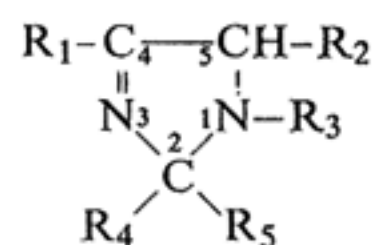
<sup>1)</sup> F. ASINGER und M. THIEL, Angew. Chem. **70**, 681 (1958). Nach einer Privatmitteilung von Herrn Prof. F. ASINGER ist die Darstellung von Imidazolinen- $\Delta^3$  das Thema einer Dissertation, deren praktischer Teil noch nicht abgeschlossen war.

<sup>2)</sup> Dtsch. Bundes-Patentanmeld. vom Mai 1958.

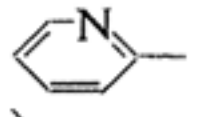
<sup>3)</sup> S. GABRIEL, Ber. dtsh. chem. Ges. **41**, 1127 (1908).

line ließen sich bei gutem Vakuum ohne Zersetzung destillieren. Die *Ausbeuten* betragen 70–90% d. Th. (Tabelle 1).

Tabelle 1. Imidazoline- $\Delta^3$   
Ausbeuten in % d. Th.  
nach den Verfahren A–C



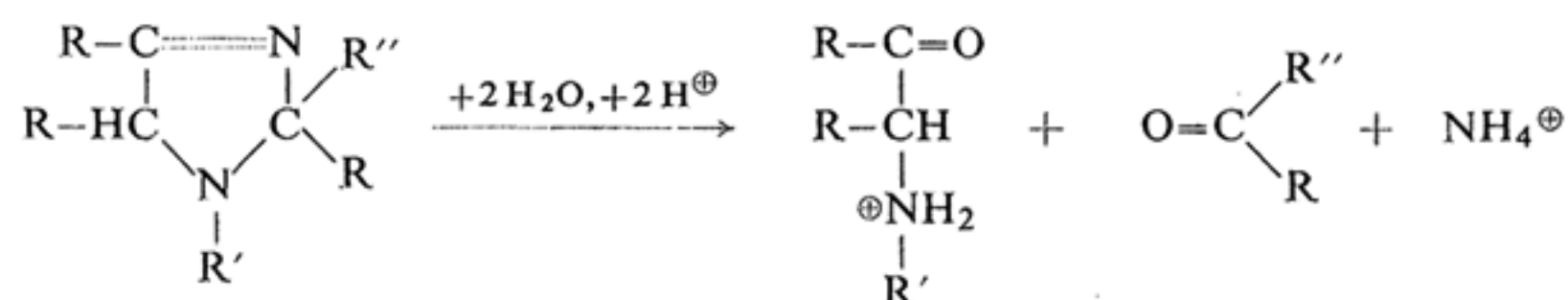
Die Schmelz- und Siedepunkte sind nicht korrigiert. Ausbeuteverluste sind teilweise durch die Destillation bedingt.

Nr.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	Sdp./Torr bzw. Schmp.	Ausbeute %	Verfahren
I	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		Schmp. 64–66°	90	A
II	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		Sdp. <sub>0.8</sub> 145–147°	67	C
								(aus I)
III	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		Sdp. <sub>0.4</sub> 145–147°	85	B
IV	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	Schmp. 57°	75	A
V	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub> ·(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -	Sdp. <sub>0.5</sub> 145°	81	A
VI	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		Sdp. <sub>1.0</sub> 142°	78–85	A/B
VII	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Sdp. <sub>0.3</sub> 162°	80	A
VIII	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		Sdp. <sub>0.8</sub> 172°	84	A
IX	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		Sdp. <sub>0.7</sub> 145–146°	70	B
X	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		Sdp. <sub>0.8</sub> 145–146°	76	C
								(aus IX)

Einige Imidazoline- $\Delta^3$ , die aus  $\alpha$ -Aminoketonen bereitet worden waren, konnten durch katalytische Hydrierung mit RANEY-Nickel in Methanol in Gegenwart von Formaldehyd in guten Ausbeuten in entsprechende *N*-Methylderivate übergeführt werden.

Damit war beispielsweise die Möglichkeit gegeben, in guten Ausbeuten das  $\alpha$ -Methylaminoacetophenon darzustellen, indem  $\alpha$ -Aminoacetophenon in ein Imidazolin- $\Delta^3$  übergeführt und als solches methyliert wurde. Aus dem *N*-Methylderivat ließ sich durch Hydrolyse das *N*-methylierte  $\alpha$ -Aminoacetophenon darstellen.

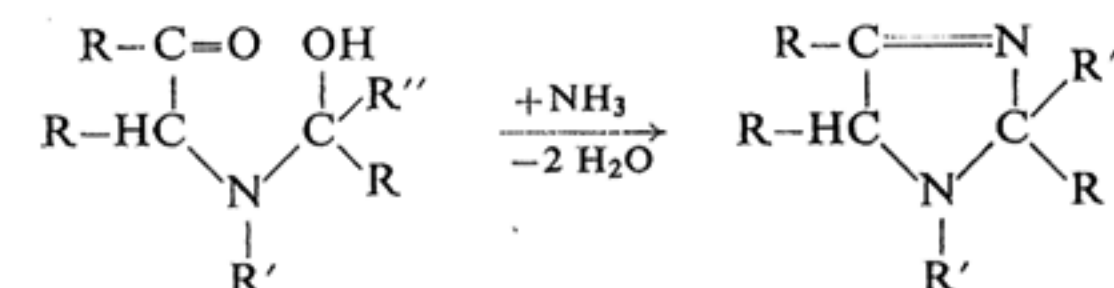
Die Imidazoline- $\Delta^3$  unterliegen leicht der *Hydrolyse*. Sie zerfallen im allgemeinen schon im schwach sauren, wäßrigen Medium in die Ausgangsprodukte, d.h. in die entsprechenden Salze des  $\alpha$ -Amino- bzw.  $\alpha$ -Alkylamino-ketons und des Ammoniaks sowie in die Carbonylkomponente:



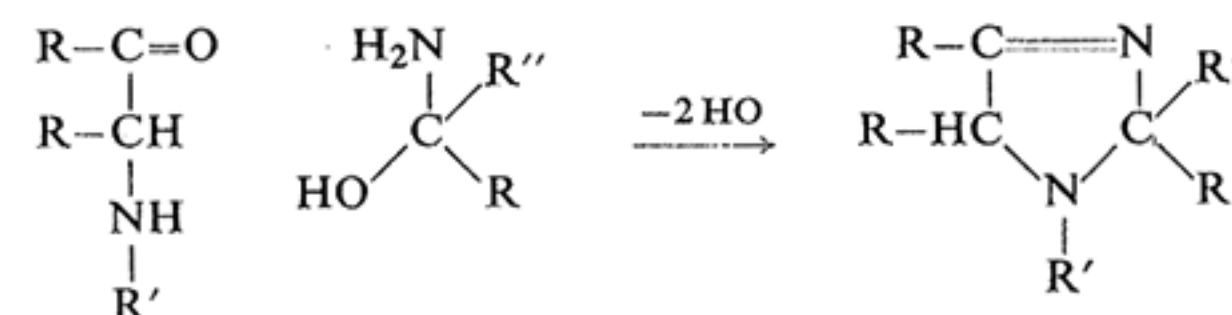
In diesen und den späteren Formeln können R' und R'' sowie R in 2- und 5-Stellung auch H bedeuten.

Bei Ausschluß von Wasser konnten aus einigen Imidazolinen- $\Delta^3$  verhältnismäßig stabile *Hydrochloride* dargestellt werden.

Zwischen der Bildung der Imidazoline- $\Delta^3$  und der von F. ASINGER gefundenen Thiazolin- $\Delta^3$ -Bildung besteht eine gewisse Analogie. Es wäre denkbar, daß sich die  $\alpha$ -Amino- bzw.  $\alpha$ -Alkylamino-ketone an Carbonylverbindungen zu geminal substituierten Hydroxyaminoverbindungen addieren, die sich in Gegenwart von Ammoniak cyclisieren – bei der Umsetzung von  $\alpha$ -Aminoketonen noch ehe die Bildung von SCHIFFSchen Basen zustande kommt:



Ebenso ist denkbar, daß die  $\alpha$ -Amino- bzw.  $\alpha$ -Alkylamino-ketone mit einer geminal substituierten Hydroxyaminoverbindung, die aus einer Carbonylverbindung und Ammoniak entstanden zu denken ist, zur Reaktion kommen, noch ehe sich einerseits im Falle der Verwendung von  $\alpha$ -Aminoketonen oder andererseits im Falle der geminal substituierten Hydroxyaminoverbindungen aus Aldehyden und Ketonen Selbstkondensationen vollziehen:



Diese zwei denkbaren Möglichkeiten ergeben sich aus den eingangs beschriebenen Umsetzungsbedingungen, die für die Darstellung der Imidazoline- $\Delta^3$  gewählt wurden.

Aus der Reihe der Oxazolidine ist eine Cyclisierungsreaktion bekannt<sup>4,5</sup>, die hier bei der Diskussion der möglichen Reaktionswege von Interesse sein kann:



Analog dazu wäre folgende Formulierung für die Entstehung der Imidazoline- $\Delta^3$ :



In diesem Falle würden als Zwischenstufe SCHIFFSche Basen auftreten.

Für gewissenhafte Mitarbeit möchte ich Herrn K.-H. HÄNDEL aufrichtig danken.

4) E. D. BERGMANN, Chem. Reviews 53, 308 (1953), und zwar S. 310 und 327.

5) H. PFANZ und G. KIRCHNER, Liebigs Ann. Chem. 614, 149 (1958).

## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Beispiele für die Darstellung der Imidazolin- $\Delta^3$ 

Verfahren A: *1,5-Dimethyl-4-phenyl-imidazolin- $\Delta^3$*  (IV). — 20 g (0.1 Mol)  *$\alpha$ -Methylamino-propiofenon-hydrochlorid* (Ephedron·HCl)\*) wurden in wenig Wasser gelöst und mit 3 g (0.1 Mol) *Paraformaldehyd* versetzt. Unter kräftigem Rühren und Kühlen wurden etwa 20–30ccm konz. *Ammoniak* tropfenweise hinzugefügt. Es wurde noch 1 Stde. nachgerührt und danach mit 100ccm Äther ausgeschüttelt. Die über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknete Ätherlösung wurde schonend destilliert. Als Rückstand verblieb eine gelbliche, kristalline Masse, die sich aus Äther/Petroläther umkristallisieren ließ. Schmp. 57°. Ausbeute 13 g (ca. 75%).

Verfahren B: *4-Methyl-2,2-pentamethylen-5-phenyl-imidazolin- $\Delta^3$*  (IX). — 18.5 g (0.1 Mol)  *$\alpha$ -Amino- $\alpha$ -phenyl-aceton-hydrochlorid*\*\*\*) wurden in wenig Wasser gelöst und unter Rühren und Kühlen tropfenweise in eine Lösung, bestehend aus 70ccm Wasser, 9.8 g *Cyclohexanon* und 30ccm konz. *Ammoniak*, eingetragen. Danach wurde noch etwa 1½–2 Stdn. nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wurde ausgeäthert, die Ätherlösung über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, der Äther verdampft und der Rückstand i. Vak. destilliert. Sdp.<sub>0.7</sub> 145–146°. Ausbeute 16 g (ca. 70%).

Verfahren C (*N*-Methylierung von Imidazolinen- $\Delta^3$ ): *1-Methyl-2,2-pentamethylen-4-phenyl-imidazolin- $\Delta^3$*  (II). — 45.6 g *2,2-Pentamethylen-4-phenyl-imidazolin- $\Delta^3$*  (I) wurden in 400ccm Methanol gelöst, mit 21 g *Formalin* und 18 g RANEY-Nickel versetzt und unter Normaldruck bei Zimmertemperatur hydriert. In 5 Stdn. wurden 5.3l Wasserstoff aufgenommen. Die hydrierte Lösung wurde mit der üblichen Vorsicht vom Katalysator abfiltriert, schonend verdampft und der Rückstand i. Vak. destilliert. Sdp.<sub>0.8</sub> 145–147°; Schmp. 35–38°. Ausbeute 32.2 g (ca. 67%; Verluste durch die Destillation bedingt).

Tabelle 2. Elementaranalysen der in Tab. 1 verzeichneten Verbindungen

Nr.	Formel	Mol.-Gew.	Berechnet			Gefunden		
			C	H	N	C	H	N
I	$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2$	214.3	78.46	8.47	13.07	78.25	8.58	13.32
II	$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2$	228.3	78.91	8.83	12.27	79.30	8.97	11.76
III	$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2$	228.3	78.91	8.83	12.27	78.80	8.77	11.73
IV	$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2$	174.2	75.84	8.10	16.08	75.76	8.18	15.44
V	$\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_2$	272.4	79.36	10.36	10.28	79.15	10.25	10.22
VI	$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2$	242.4	79.28	8.73	11.56	79.46	9.02	11.30
VII	$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2$	250.3	81.57	7.25	11.20	81.46	7.16	10.78
VIII	$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3$	251.3	76.56	6.82	16.72	76.88	6.91	15.92
IX	$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2$	228.3	78.91	8.83	12.27	78.38	8.95	11.75
X	$\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_2$	272.4	79.36	10.36	10.28	79.40	9.27	11.81

\*) Dieses fällt als Zwischenprodukt bei der technischen Ephedrinsynthese im Werk an.

\*\*) Aus Ephedron·HCl, siehe II. Mitteilung, Liebigs Ann. Chem. 625, 104 (1959).

Beispiel für die Darstellung von Imidazolin- $\Delta^3$ -hydrochloriden

*4-Methyl-2,2-pentamethylen-5-phenyl-imidazolin- $\Delta^3$ -hydrochlorid*. — 10 g des Imidazolins IX wurden in absol. Äther gelöst. Unter Kühlung wurde HCl-Gas eingeleitet, wobei das Hydrochlorid schmierig ausfiel. Der Äther wurde dekantiert und der Rückstand mit Aceton durchgeknetet, wodurch sich die Schmiere in eine kristalline Masse verwandelte, die abgesaugt, mit Aceton gewaschen und im Vakuumexsikkator getrocknet wurde. Ausbeute 12 g, Schmp. 160–165°. Das Hydrochlorid ließ sich aus Methanol umkristallisieren. Dabei konnten 8.5 g vom Schmp. 179–181° erhalten werden.

Tabelle 3. Hydrochloride von Imidazolinen- $\Delta^3$ 

Imid-azolin	Schmp. (unkorr.)	Mol.-Gew.	Berechnet			Gefunden		
			C	H	N	C	H	N
I	188–191°	250.8	67.05	7.62	11.17	67.00	7.62	10.91
II	165–168°	264.8	68.03	8.00	10.58	68.32	7.84	10.36
III	182°	264.8	68.03	8.00	10.58	68.49	8.32	10.87
IX	179–181°	264.8	68.03	8.00	10.58	68.09	7.72	10.52

Beispiel für die Hydrolyse der Imidazolin- $\Delta^3$ 

2 g *5-Methyl-2,2-pentamethylen-4-phenyl-imidazolin- $\Delta^3$*  (III) wurden in 30ccm 2n HCl ½ Stde. gekocht. Die Lösung wurde danach i. Vak. eingengt und der Rückstand mit Aceton gewaschen. Die kristalline Substanz lieferte aus Alkohol/Äther neben Ammoniumchlorid 1.7 g bei 168–179° schmelzendes  *$\alpha$ -Amino-propiofenon-hydrochlorid*, das nach wiederholtem Umkristallisieren aus Alkohol/Aceton bei 183° schmolz. (Lit.<sup>6)</sup>: 183–184°). Das Produkt stimmte mit dem zur Bildung des Imidazolins benötigten Aminoketon überein.

6) L. BEHR-BREGOWSKI, Ber. dtsch. chem. Ges. 30, 1515 (1897), und zwar S. 1521.