

Ann. Chem. **625**, 104-107 (1959)IMIDAZOLINE- Δ^3 , II

VON GERHARD KIRCHNER

Aus der Forschungsabteilung des VEB Fahlberg-List, Magdeburg

Eingegangen am 6. Februar 1959

α -Methylamino-propiofenon (Ephedron) wurde in α -Amino- α -phenyl-aceton und α -Methylamino- α -phenyl-aceton in α -Amino-propiofenon (Norephedron) übergeführt. Die Reaktion verlief über die entsprechenden Imidazoline- Δ^3 , deren Isomerisierung und Hydrolyse.

Die aus α -Amino- bzw. α -Alkylamino-ketonen, Carbonylverbindungen und Ammoniak darstellbaren Imidazoline- Δ^3 zerfallen in wäßrig-saurem Medium in ihre Ausgangsstoffe, d.h. in die entsprechenden Salze der α -Amino- bzw. α -Alkylamino-ketone, in Salze des Ammoniaks sowie in die Carbonylkomponenten¹⁾. Die Darstellung von Imidazolin- Δ^3 -Salzen erfordert aus diesem Grunde absolut wasserfreie Bedingungen. So konnten — wie schon berichtet wurde¹⁾ — einige relativ stabile Hydrochloride dargestellt werden. In zwei Fällen wurden jedoch weder die Salze der Imidazoline- Δ^3 noch die zu erwartenden Salze der Hydrolyseprodukte gewonnen, sondern die *Hydrochloride umgelagerter α -Amino-ketone*, die zur Imidazolin- Δ^3 -Bildung verwendeten Carbonylverbindungen und Methylammoniumchlorid. Die diesem Vorgang zugrunde liegende Umlagerungsreaktion soll in den Mittelpunkt der folgenden Betrachtung gestellt werden.

Im Falle des 1.5-Dimethyl-2.2-pentamethylen-4-phenyl-imidazolins- Δ^3 (I)¹⁾ und im Falle des 1.4-Dimethyl-2.2-pentamethylen-5-phenyl-imidazolins- Δ^3 (III)¹⁾ konnten beim Einleiten von trockenem Chlorwasserstoff in absolut ätherische Lösungen zwar Hydrochloride ausgefällt werden, sie veränderten sich aber beim Filtrieren an der Luft sofort sichtlich: Die anfangs kristallinen Hydrochloride wurden schmierig, verfärbten sich z. T. dabei und wurden schließlich nach einer bemerkbaren HCl-Abspaltung wieder kristallin. Es entstand aus I, das sehr gut aus α -Methylamino-propiofenon-hydrochlorid (Ephedron), Cyclohexanon und Ammoniak darzustellen war, in guter Ausbeute neben Methylammoniumchlorid und Cyclohexanon das *Hydrochlorid des α -Amino- α -phenyl-acetons*^{*)}. Aus III entstand, ebenfalls neben Methylammoniumchlorid und Cyclohexanon, in guter Ausbeute das *Hydrochlorid des α -Amino-propiofenons* (Norephedron). III ließ sich erhalten durch *N*-Methylierung von 4-Methyl-2.2-pentamethylen-5-phenyl-imidazolin- Δ^3 (II)¹⁾, das aus α -Amino- α -phenyl-aceton-hydrochlorid, Cyclohexanon und Ammoniak dargestellt werden konnte.

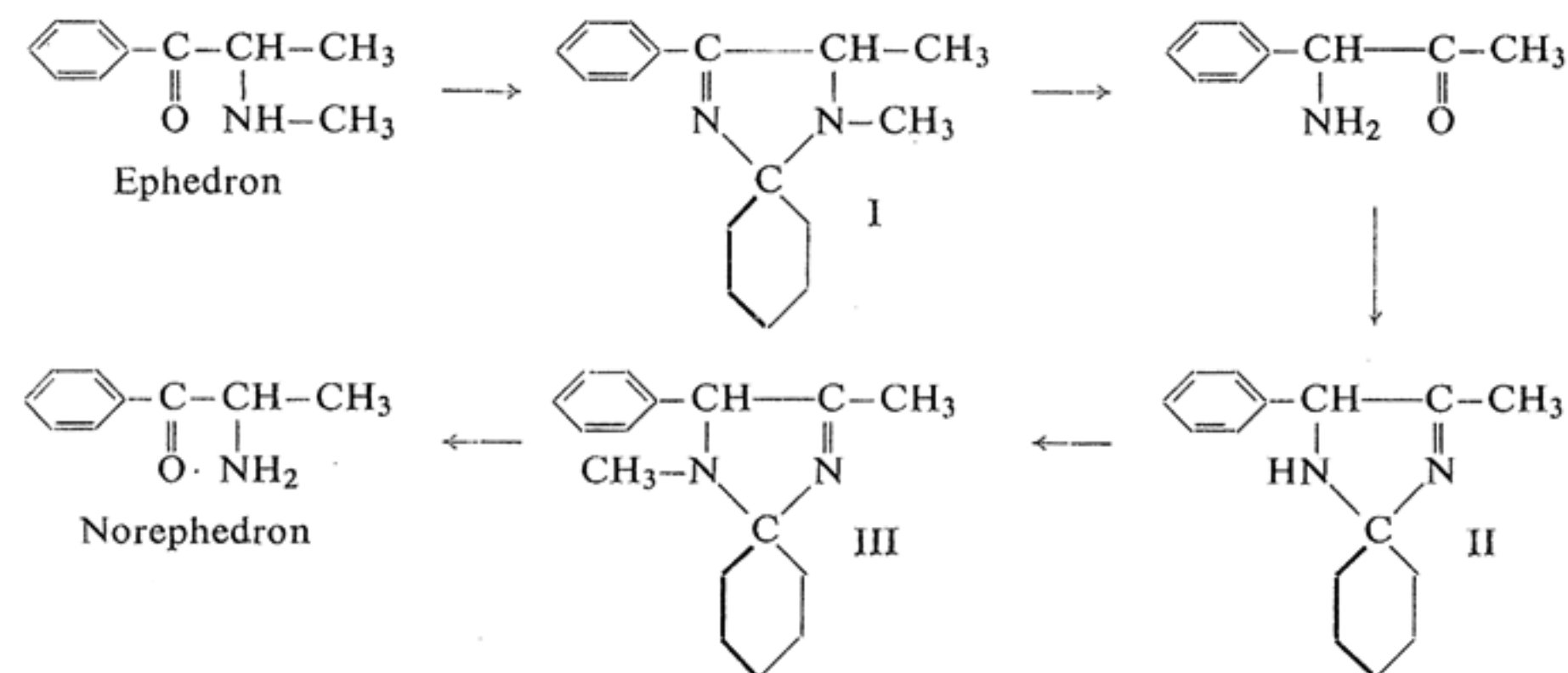
*) Patentanmeldung (DDR) vom November 1958.

1) vgl. I. Mitteilung: G. KIRCHNER, Liebigs Ann. Chem. **625**, 98 (1959).

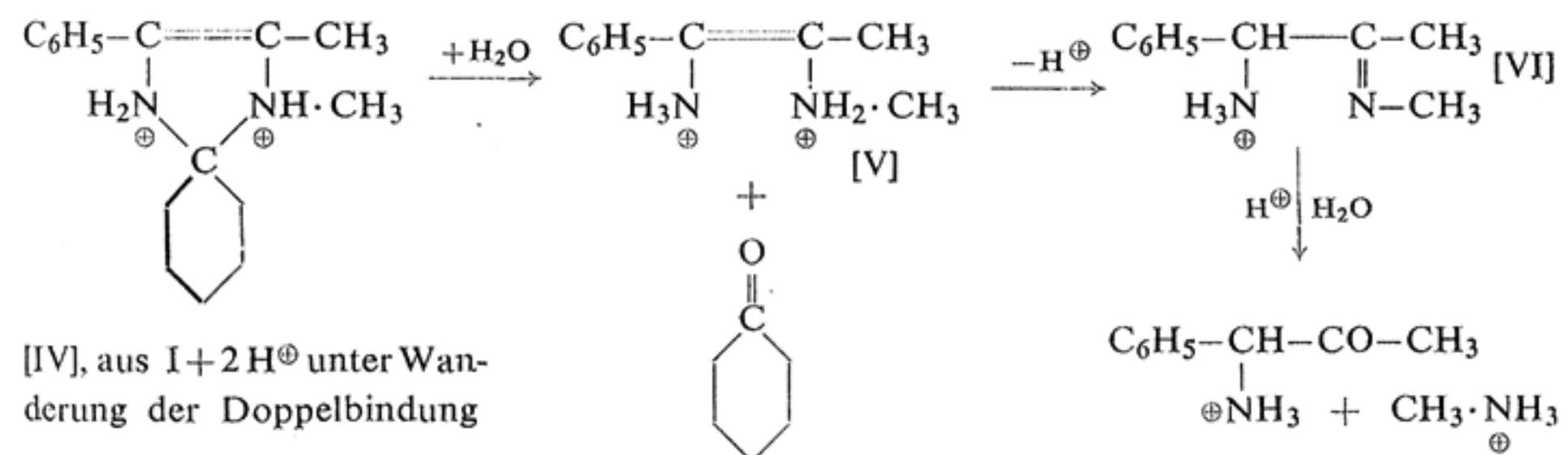
II und das I entsprechende, nicht *N*-methylierte 5-Methyl-2.2-pentamethylen-4-phenyl-imidazolin- Δ^3 ließen sich nicht umlagern, sondern bildeten relativ stabile Hydrochloride¹⁾, die beim Erhitzen in Wasser oder verd. Säuren wie üblich hydrolysierten.

Die Carbonylkomponente der Imidazoline I und III war für die Richtung der Umlagerungsreaktion nicht entscheidend. Es konnten noch weitere, aus Ephedron dargestellte Imidazoline- Δ^3 , nämlich 1.5-Dimethyl-4-phenyl- und 1.5-Dimethyl-2.4-diphenyl-imidazolin- Δ^3 , in dieser Weise umgelagert werden.

Das folgende Formelschema zeigt den geschilderten Umsetzungsweg:



Es ist anzunehmen, daß sich im Verlauf der Reaktion zuerst die Hydrochloride der Imidazoline- Δ^3 gebildet haben, die unter dem Einfluß von überschüssigem HCl unter Verschiebung eines Protons in die Dihydrochloride [IV]^{*)} der entsprechenden Imidazoline- Δ^4 übergegangen sind. Unter den Versuchsbedingungen, unter denen eine Hydrolyse möglich war, werden sich aus [IV] die Carbonylkomponenten abgespalten haben. Aus den Dihydrochloriden [V] der entstehenden Endiamine werden dann — unter Abspaltung von HCl und Isomerisierung zu SCHIFFSchen Basen [VI] — durch Hydrolyse neben Methylammoniumchlorid die Hydrochloride der umgelagerten α -Aminoketone entstanden sein:



[IV], aus I + 2 H⁺ unter Wanderung der Doppelbindung

*) In eckige Klammern gesetzte römische Ziffern bedeuten nicht isolierte Zwischenprodukte.

Die praktische Durchführung der Reaktion wurde auf Grund dieser Überlegungen abgeändert. So wurden in einem Falle die umlagerungsfähigen Imidazoline- Δ^3 in absol. Alkohol gelöst und im Überschuß mit trockenem HCl-Gas versetzt. Die Lösungen wurden kurz erwärmt, danach wurde etwas Wasser hinzugefügt (pro Mol Imidazolin 2 Mole Wasser) und nochmals kurz erwärmt. Im anderen Falle wurden in erwärmten und mit trockenem HCl gesättigten, absol. Alkohol die wasserfreien alkoholischen Lösungen der Imidazoline- Δ^3 eingetropfelt. Nach kurzer Zeit wurden auch hier kleine Mengen Wasser zugesetzt. Aus den alkoholischen Lösungen konnten danach neben Methylammoniumchlorid in guten Ausbeuten die Hydrochloride der umgelagerten α -Aminoketone isoliert werden.

Der Einfluß der Substituenten und der Säuren auf diese Doppelbindungsisomerisierung bei den Imidazolinolen soll in späteren Arbeiten beschrieben werden. — Es wäre denkbar, daß sich derartige Isomerisierungen auch bei Thiazolinolen- Δ^3 und Oxazolinolen- Δ^3 erreichen lassen.

Herrn K.-H. HÄNDEL danke ich für zuverlässige Mitarbeit.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

α -Amino- α -phenyl-aceton-hydrochlorid

a) In eine absolut wasserfreie, ätherische Lösung von 15 g *1.5-Dimethyl-4-phenyl-imidazolin- Δ^3* (Lit.¹⁾) wurde unter Kühlung trockenes HCl-Gas eingeleitet. Es fiel ein Niederschlag an, der unter überstehendem Äther abgesaugt und in 30 ccm absol. Äthanol durch Erwärmen bis auf 60° gelöst wurde. In die äthanolische Lösung wurde noch etwas trockenes HCl-Gas eingeleitet. Beim Abkühlen schieden sich weiße Kristalle aus, die abgesaugt und getrocknet wurden. Ausbeute 9 g. Schmp. 200—202° (aus Methanol umkristallisiert: Schmp. 208°; Lit.²⁾: 208°).

$C_9H_{12}ClNO$ (185.6) Ber. C 58.27 H 6.52 N 7.55 Gef. C 57.80 H 6.71 N 7.81

Aus der äthanolischen Mutterlauge konnte nach weiterem Einengen Methylammoniumchlorid isoliert werden.

b) In eine absolut wasserfreie äthanolische Lösung von 7 g *1.5-Dimethyl-2.4-diphenyl-imidazolin- Δ^3* (Lit.¹⁾) wurde ohne Kühlung langsam trockenes HCl-Gas eingeleitet und dann wenig Aceton hinzugesetzt. Aus der rotgefärbten Lösung kristallisierten nach Kühlung etwa 4.3 g bei 203—205° schmelzende Kristalle aus (aus Methanol umkristallisiert: Schmp. 208°). — Das für die Hydrolyse nötige Wasser wird durch das Aceton eingeschleppt worden sein. Der Rückstand der Mutterlauge blieb schmierig.

c) 10 g *1.5-Dimethyl-2.2-pentamethylen-4-phenyl-imidazolin- Δ^3* (Lit.¹⁾) wurden in absol. Äther gelöst und unter Wasserausschluß in 75 ccm mit trockenem HCl-Gas gesättigtes, absol. Äthanol eingetragen. Die äthanolische Hydrochlorid-Lösung wurde kurze Zeit leicht erwärmt, mit 1 ccm Wasser versetzt und dann i. Vak. eingeengt. Aus der eingeengten Lösung schieden sich beim Abkühlen etwa 6 g bei 198—199° schmelzende Kristalle aus, die, aus Methanol umkristallisiert, bei 207—208° schmolzen. Weiteres Einengen ergab eine Kristallfraktion, die

²⁾ A. KOLB, Liebigs Ann. Chem. **291**, 253 (1896), und zwar S. 268.

überwiegend aus Methylammoniumchlorid bestand. Der Rückstand der äthanolischen Mutterlauge blieb schmierig.

Die nach a), b) und c) dargestellten, kristallinen Substanzen gaben, miteinander vermischt, keine Schmelzpunktsdepression.

Aus dem α -Amino- α -phenyl-aceton-hydrochlorid konnte nach bekannter Vorschrift³⁾ 1-Amino-1-phenyl-propanol-(2)-hydrochlorid dargestellt werden. Schmp. 170—171° (Lit.³⁾: 170—171°).

α -Amino-propio-phenon-(Norephedron)-hydrochlorid

30 g *1.4-Dimethyl-2.2-pentamethylen-5-phenyl-imidazolin- Δ^3* (Lit.¹⁾) wurden in 0.5 l Äther gelöst und mit trockenem HCl-Gas gefällt. Die Fällung wurde unter Äther abgesaugt und in 50 ccm absol. Isopropylalkohol suspendiert. Die Suspension wurde mit 25 ccm wasserfreiem, HCl-gesättigtem Isopropylalkohol versetzt, einige Zeit auf 40° erwärmt, mit 4 ccm Wasser versetzt und i. Vak. eingeengt. Der Rückstand wurde mit Aceton durchgeknetet und abgesaugt. Ausbeute 15 g. Schmp. 135—145°. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äthanol/Aceton konnte neben etwas Methylammoniumchlorid ein schmelzpunktrees Hydrochlorid erhalten werden. Schmp. 182—183° (Lit.^{4,5)}: 179° bzw. 183—184°. — Aus den Mutterlaugen ließ sich Methylammoniumchlorid isolieren. Die Rückstände blieben schmierig.

Ein Teil des Rohproduktes (Schmp. 135—145°), das noch etwas Methylammoniumchlorid enthielt, konnte in guter Ausbeute wie üblich mit Cyclohexanon und Ammoniak zum *5-Methyl-2.2-pentamethylen-4-phenyl-imidazolin- Δ^3* (Lit.¹⁾) umgesetzt werden. Sdp._{0.4} 145—148°.

$C_{15}H_{20}N_2$ (228.3) Ber. C 78.91 H 8.83 N 12.27 Gef. C 78.81 H 8.77 N 11.73

Ein weiterer Teil des Rohproduktes wurde hydriert. Dadurch konnte das α -Amino-propio-phenon-hydrochlorid in das *2-Amino-1-phenyl-propanol-(1)-hydrochlorid* übergeführt werden. Schmp. 191° (Lit.⁶⁾: 191°).

³⁾ H. EMDE, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. **247**, 130 (1909), und zwar S. 137.

⁴⁾ C. SCHMIDT, Ber. dtsh. chem. Ges. **22**, 3249 (1889), und zwar S. 3251.

⁵⁾ L. BEHR-BREGOWSKI, Ber. dtsh. chem. Ges. **30**, 1515 (1897), und zwar S. 1521.

⁶⁾ E. SCHMIDT und F. W. CALLIESS, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. **250**, 141 (1912), und zwar S. 147.