

Nach dem Erkalten wurde vom Platin abgenutscht; hernach vertrieb man den Eisessig bei 12 mm, versetzte den Rückstand mit starker Lauge und extrahierte erschöpfend mit Äther. Der getrocknete Ätherrückstand destillierte bei einem Sdp. 12 mm 122—123°. Ausbeute: 0,74 g 2,3-Dihydro-4,5-propylen-hexahydro-benzo-1,4-oxazin (= 81% d. Th.). Dünflüssiges, wasserklares, stark basisches Öl.

4,178 mg Subst. gaben 11,18 mg CO₂ und 3,87 mg H₂O
 2,519 mg Subst. gaben 0,177 cm³ N₂ (35°, 739 mm)
 C₁₁H₁₉ON (181,2) Ber. C 72,90 H 10,57 N 7,73%
 Gef. „ 73,00 „ 10,37 „ 7,82%

Das Hydrochlorid konnte leicht erhalten werden, indem man äquimolare Mengen trockenen Chlorwasserstoffs in eine Aceton-Lösung der Base leitete, wobei es krystallin ausfiel und aus Butanol-Äther umkrystallisiert werden konnte; farblose, in Wasser leicht und mit lackmusneutraler Reaktion lösliche Krystalle vom Smp. 229—230°.

4,533 mg Subst. gaben 10,07 mg CO₂ und 3,72 mg H₂O
 2,539 mg Subst. gaben 0,152 cm³ N₂ (24°, 733 mm)
 7,688 mg Subst. verbrauchten 5,00 cm³ NH₄CNS (f = 0,25)
 C₁₁H₂₀ONCl (217,7) Ber. C 60,68 H 9,26 N 6,43 Cl 16,29%
 Gef. „ 60,60 „ 9,18 „ 6,64 „ 16,26%

Das quaternäre Jodid aus Verbindung VIII und Äthyljodid wurde erhalten durch mehrstündiges Erhitzen der beiden Komponenten auf dem Wasserbad (Mol.-Verh. 1:1,1). Nach dem Erkalten vertrieb man den entstandenen Krystallkuchen mit Äther, nutschte ab und krystallisierte aus Äthanol oder besser aus Äthanol-Essigester um. Weisses, am Licht sich rasch bräunendes, in Wasser leicht lösliches Krystallpulver vom Smp. 216—217° (Zers.).

0,1558 g Subst. verbrauchten im Mittel 4,58 cm³ 0.1-n. AgNO₃
 C₁₃H₂₄ONJ (337,2) Ber. J 37,64 Gef. J 37,31%¹⁾

Die Analysen wurden in unserer analytischen Abteilung unter Leitung von Hrn. Dr. H. Gysel ausgeführt.

Wissenschaftliche Laboratorien der *Ciba* in Basel,
 Pharmazeutische Abteilung.

209. Über Oxyalkyl- bzw. Halogenalkyl-formamidine und -imidazoline²⁾

von W. Klarer und E. Urech.

(21. X. 44.)

Dialkylamino-alkanole und entsprechende Halogensubstitutionsprodukte, wie das Diäthylamino-äthanol und das Chloräthyl-diäthylamin, spielen besonders in der Arzneimittelsynthese zur Einführung

¹⁾ Die Jod-Bestimmung erfolgte sowohl elektrotitrimetrisch als auch nach *Volhard*.

²⁾ Imidazolin (Äthylen-formamidin) kann als cyclisches Derivat des Formamidins angesehen werden. Um den Zusammenhang zwischen den offenen Amidinen und ihren cyclischen Vertretern, den Imidazolinen, besser herauszustellen, betrachten wir die hier beschriebenen, offenen Amidine ebenfalls als Derivate der Formamidine. Die Verbindung vom Typus des Oxyacet- oder Glykolsäure-amidins z. B. bezeichnen wir deshalb als Oxymethyl-formamidin.

basischer Gruppen eine bedeutsame Rolle. Es schien daher verlockend, ähnliche Derivate mit einem anderen basischen Rest, wie z. B. dem Amidinrest oder seiner cyclischen Abart, dem Imidazolinrest, eingehender zu untersuchen.

A. Zur Darstellung der Oxyalkyl-formamidine bzw. -imidazoline.

Aliphatische Oxyalkyl-formamidine (III) sind bereits bekannt. Sie wurden ausgehend von den Cyanhydrinen (I) des Formaldehyds, des Acetaldehyds und des Acetons durch Einwirkung von Ammoniak auf die Imidoäther-hydrochloride (II) erhalten¹⁾. Der Ersatz von Ammoniak durch Äthylendiamin führte uns glatt zu entsprechenden Imidazolinen, dem 2-Oxymethyl-imidazolin-hydrochlorid (IVa) vom Smp. 150–151°, dem 2, α -Oxyäthyl-imidazolin-hydrochlorid (IVb) vom Smp. 173–174° und dem 2, α -Oxyisopropyl-imidazolin-hydrochlorid (IVc) vom Smp. 192–193°.

Die Salze der neuen Oxyalkyl-imidazoline sind wie auch die freien Basen in Wasser spielend löslich. Zur Isolierung des freien 2-Oxymethyl-imidazolins nahm man sein Hydrochlorid in absolutem Alkohol auf, worin 1 Äquivalent Natrium gelöst war, filtrierte von Kochsalz ab und dampfte ein. Den Rückstand krystallisierte man aus Aceton um. Die freie Base schmolz bei 89–90°. In schwach alkalischem Medium wird sie schon bei gewöhnlicher Temperatur leicht unter Aufnahme von 1 Mol Wasser zu Glykolsäure- β -aminoäthyl-amid aufgespalten. Dieses wurde in Form seines Hydrochlorids (IXa) vom Smp. 167–168° isoliert. So vermochte auch *S. R. Aspinall*²⁾ kürzlich, die 2-Methyl-imidazolin-Base durch blosses Kochen mit Wasser in Acetyl- β -aminoäthyl-amid überzuführen. In ganz analoger Weise werden nach *A. Pinner*³⁾ die freien Amidine durch Wasser in Amide und Ammoniak zerlegt.

Mit N-Methyl-äthylendiamin entstand ferner aus dem Glykolsäure-imidoäthyläther-hydrochlorid (IIa) das am Ringstickstoff methylierte Imidazolin, das 1-Methyl-2-oxymethyl-imidazolin-hydrochlorid vom Smp. 157–158°. An der Luft ist es leicht zerfliesslich.

Die als Ausgangsstoffe für die Imidoäther (II) dienenden Cyanhydrine (I) sind nicht sehr stabil, sie polymerisieren sich leicht^{4) 5)}, besonders in Gegenwart alkalischer Mittel. Als viel beständiger erwiesen sich dagegen ihre Ester. Nach unseren Befunden lassen sich diese daher mit Vorteil zur Herstellung obiger Oxyalkyl-formamidine

¹⁾ Oxymethyl-formamidin-hydrochlorid: *H. G. Rule*, Soc. **113**, 8 (1918). α -Oxyäthyl-formamidin-hydrochlorid: *A. Pinner*, B. **23**, 2947 (1890). α -Oxyisopropyl-formamidin-hydrochlorid: *A. Pinner*, B. **17**, 2009 (1884).

²⁾ *S. R. Aspinall*, J. Org. Chem. **6**, 895 (1941). Auch *Hartmann* und *Isler* beobachteten, dass Imidazoline aus der Reihe des Benzyl-imidazolins durch alkalische Mittel aufgespalten werden.

³⁾ *A. Pinner*, Die Imidoäther und ihre Derivate, S. 90 (1892).

⁴⁾ *A. Klages*, J. pr. [2] **65**, 189 (1902).

⁵⁾ *Henry*, Bl. [3] **4**, 402 (1890).

bzw. -imidazoline und ihrer Ester verwenden. Wie schon *J. Aloy* und *C. Rabaut*¹⁾ gezeigt haben, gewinnt man das Benzoyl-glykolsäure-nitril (Va) in guter Ausbeute, wenn man auf ein äquimolekulares Gemisch aus Formaldehyd und Kaliumcyanid in wässriger Lösung Benzoylchlorid einwirken lässt. In ähnlicher Weise gelangt man nach *O. C. M. Davis*²⁾ ausgehend von Acetaldehyd zum Benzoyl-milchsäure-nitril (Vb).

Durch Einwirkung von Halogenwasserstoff und Alkohol erhielten wir aus diesen Nitrilen die Imidoäther, das Benzoyl-glykolsäure-imidoäthyläther-hydrochlorid (VIa) vom Smp. 112–114° und das Benzoyl-milchsäure-imidoäthyläther-hydrochlorid (VIb) vom Smp. 110–112°. Als wir auf diese Verbindungen nur 1 Mol Ammoniak einwirken liessen, entstanden die Benzoyl-ester der Amidine, das Benzoyl-oxymethyl-formamidin-hydrochlorid (VIIa) vom Smp. 228–229° und das Benzoyl- α -oxyäthyl-formamidin-hydrochlorid (VIIb) vom Smp. 182°. Übergoss man die benzoylierten Oxyamidine mit der alkoholischen Lösung eines weiteren Mols Ammoniak, so wurde der Benzoylrest abgespalten, und die bereits bekannten freien Oxyalkyl-formamidin-hydrochloride IIIa und IIIb schieden sich ab. Selbstverständlich liessen sich letztere Verbindungen auch direkt aus den benzoylierten Imidoäthern (VIa) und (VIb) durch Einwirkung von überschüssigem Ammoniak gewinnen. Der Benzoylrest wurde jeweils in Form von Benzamid abgespalten, das durch Eindampfen der Mutterlaugen isoliert werden konnte. Ähnlich fanden *J. Aloy* und *C. Rabaut*¹⁾, dass auch der Benzoylrest vom Benzoyl-glykolsäure-nitril bzw. -amid durch Ammoniak als Benzamid leicht abgelöst wird.

Liess man auf das Benzoyl-glykolsäure-imidoäther-hydrochlorid (VIa) Äthylendiamin in alkoholischer Lösung einwirken, so schied sich ein Krystallisat ab, das sich nach Schmelzpunkt und Analyse als identisch mit dem oben beschriebenen 2-Oxymethyl-imidazolin-hydrochlorid (IVa) erwies. Ganz entsprechend erhielten wir auch das Hydrobromid vom Smp. 113–115°, ausgehend von Benzoyl-glykolsäure-imidoäthyläther-hydrobromid. Auch hier wurde offenbar in beiden Fällen der Benzoylrest durch das bei der Reaktion gebildete Ammoniak direkt abgespalten. Er blieb dagegen gebunden, wenn man das entstandene Ammoniak alsbald durch Zusatz einer molaren Menge Halogenwasserstoff absättigte. Das aus dem Imidoäther VIa und Äthylendiamin nach Zusatz von Chlorwasserstoff erhaltene 2-(Benzoyl-oxymethyl)-imidazolin-hydrochlorid (VIIIa) schmolz bei 208–210°. Durch Behandlung mit alkoholischem Ammoniak liess sich daraus wiederum der Benzoylrest unter Bildung der Oxyverbindung (IVa) abspalten.

¹⁾ *J. Aloy* und *C. Rabaut*, Bl. [4] **13**, 457 (1913).

²⁾ *O. C. M. Davis*, Soc. **97**, 950 (1910).

Versetzte man eine wässrige Lösung des Benzoyl-oxymethyl-imidazolin-hydrochlorids (VIIIa) mit verdünnter Sodalösung und ätherte rasch aus, so konnte die freie Base in Form von farblosen Krystallen vom Smp. 85–86° u. Zers. gewonnen werden. Verwendete man aber Alkalilauge, so wurde der Benzoylrest teilweise abgespalten und die entstandene 2-Oxymethyl-imidazolin-Base unter Ringöffnung in das bereits oben beschriebene Glykolsäure- β -aminoäthyl-amid (IXa) übergeführt.

Weiterhin erhielten wir durch Einwirkung von Äthylendiamin auf Benzoyl-milchsäure-imidoäthyläther-hydrochlorid (VIb) unter Zusatz von 1 Mol Chlorwasserstoff das 2-(α -Benzoyl-oxyäthyl)-imidazolin-hydrochlorid (VIIIb) vom Smp. 185–186°, ohne Zusatz der Säure aber das bereits oben beschriebene 2, α -Oxyäthyl-imidazolin-hydrochlorid (IVb).

Auf dem von uns gezeigten Wege lassen sich ferner andere Ester der Oxyalkyl-formamidine bzw. -imidazoline herstellen, die durch direkte Veresterung der letzteren schwer zugänglich sind.

Schliesslich gelang uns auch die Darstellung der Oxyalkyl-imidazoline durch Einwirkung von Äthylendiamin auf die Oxyalkyl-formamidine in der Wärme. Dabei wird in glatter Weise Ammoniak abgespalten.

B. Zur Darstellung der Halogenalkyl-formamidine bzw. -imidazoline ¹⁾.

Zu ihrer Gewinnung stehen zwei Wege zur Verfügung, indem man entweder Imidoäther von Halogenfettsäuren mit geeigneten Aminen in entsprechende Amidine bzw. Imidazoline überführt oder die Oxygruppe von Oxyalkyl-formamidinen bzw. -imidazolen durch Halogen ersetzt.

So erhielten wir das Chlormethyl-formamidin-hydrochlorid (Xa) vom Smp. 104–106° durch Einwirkung von Ammoniak auf das von *E. Schmidt*²⁾ beschriebene Chloracet-imidoäther-hydrochlorid (XIa), ohne dass das Halogen der Chlormethylgruppe wesentlich angegriffen wurde. Die neue Verbindung entstand auch durch Einwirkung von Thionylchlorid auf das Oxymethyl-formamidin-hydrochlorid (IIIa). In ähnlicher Weise gelangten wir zum 2-Chlormethyl-imidazolin-hydrochlorid (XIIa) vom Smp. 202–204° durch Behandlung einerseits von Chloracet-imidoäthyläther-hydrochlorid (XIa) mit Äthylendiamin und andererseits von 2-Oxymethyl-imidazolin-hydrochlorid (IVa) mit Thionylchlorid.

Ferner erhielten wir aus Bromacetonitril über das Brom-acet-imidoäthyläther-hydrobromid (Smp. 92–93°) das 2-Bromäthyl-imidazolin-hydrobromid vom Smp. 206–209°. Letzteres wurde auch aus

¹⁾ Siehe auch D. R. P. 717 777 vom 19. April 1939 (schweiz. Priorität vom 11. Mai 1938).

²⁾ *E. Schmidt*, B. 47, 2547 (1914).

dem 2-Chlormethyl-imidazolin-hydrochlorid (XIIa) durch Kochen mit Natriumbromid in Methylalkohol oder Aceton gebildet.

Durch Einwirkung von Thionylehlorid auf 2-(α -Oxyäthyl)-imidazolin-hydrochlorid (VIb) entstand das 2-(α -Chloräthyl)-imidazolin-hydrochlorid (XIIb) vom Smp. 213–214° und durch Umsetzung mit 2-(α -Oxyisopropyl)-imidazolin-hydrochlorid (IVc) das 2-(α -Chlor-isopropyl)-imidazolin-hydrochlorid (XIIc) vom Smp. 198°.

In analoger Weise wie zu obigen Chloralkyl-imidazolinen kann man auch zu am Ringstickstoff substituierten Basen gelangen. So erhielten wir einerseits durch Umsetzung von Chloracet-imidoäthyl-äther-hydrochlorid (XIa) mit N-Methyl-äthylendiamin und andererseits von 1-Methyl-2-oxymethyl-imidazolin-hydrochlorid mit Thionylehlorid das sehr hygroskopische 1-Methyl-2-chlormethyl-imidazolin-hydrochlorid (XIII). (Formeln siehe oben.)

Liess man auf Chloracet-imidoäther-hydrochlorid (XIa) z. B. Phenyläthylamin oder Piperidin einwirken, so entstanden das Chlormethyl-(β -phenyläthyl)-formamidin-hydrochlorid (XIV) vom Smp. 150–151° bzw. das Chlormethyl-piperidino-formamidin-hydrochlorid (XV) vom Smp. 176°.

Durch Einwirkung von Ammoniak oder Aminen auf ω -Halogenalkyl-imidoäther kann man auch zu längerkettigen ω -Halogenalkyl-formamidinen bzw. -imidazolinen gelangen. So kommt man z. B. durch Einwirkung von Äthylendiamin auf das aus γ -Chlorbutyronitril in üblicher Weise zu gewinnende γ -Chlorbutyro-imidoäthyl-äther-hydrochlorid vom Smp. 100–102° zum 2-(γ -Chlorpropyl)-imidazolin-hydrochlorid (XVI) vom Smp. 146–148°.

Aus den Hydrochloriden der 2-Halogenalkyl-formamidine bzw. -imidazoline lassen sich bei raschem Arbeiten die freien Basen in der Kälte mit Hilfe von Alkali in Freiheit setzen. So erhielten wir mit Hilfe von konz. Kalilauge das freie 2-Chlormethyl-imidazolin (Smp. 72–73°), das freie 2, α -Chloräthyl-imidazolin (Smp. 64–65°) und das freie 2, α -Chlorisopropyl-imidazolin (Smp. 122–124°) in farblosen Krystallen. Sie sind nur kurze Zeit haltbar. Insbesondere gilt dies für die am Ringstoff methylierte 1-Methyl-2-chlormethyl-imidazolin-Base (XIII). Auch das freie Chlormethyl-(β -phenyläthyl)-imidazolin vom Smp. 85–86° zersetzte sich innerhalb einiger Tage unter starker Verfärbung.

Mit den Halogenalkyl-formamidinen und besonders den Halogenalkyl-imidazolinen ist eine neue Klasse äusserst reaktionsfähiger Verbindungen erschlossen. Zweckmässig setzt man sie wegen der geringen Haltbarkeit der freien Basen in Form ihrer beständigen Salze um. Über die Reaktion dieser Verbindungen mit Aminen werden wir in einer folgenden Arbeit ausführlicher berichten.

Experimenteller Teil.

A. Oxyalkyl-formamidine bzw. -imidazoline.

I. Darstellung über die freien Oxyalkyl-imidoäther.

2-Oxymethyl-imidazolin (IVa).

In eine auf 0° abgekühlte Lösung von 16 g Äthylendiamin in 200 cm³ abs. Alkohol trug man 35 g Glykolsäure-imidoäthyläther-hydrochlorid (IIa) unter Rühren ein. Das Gemisch hielt man 1 Stunde bei 0° und erwärmte es dann innert einer ½ Stunde zum Sieden. Das Sieden wurde so lange fortgesetzt, bis keine Ammoniak-Abspaltung mehr zu beobachten war, was nach ca. 1 ½ stündigem Erhitzen erreicht wurde. Die noch heisse Lösung wurde mit alkoholischer Salzsäure kongosauer gestellt und noch heiss filtriert. Beim Abkühlen des Filtrates fiel das 2-Oxymethyl-imidazolin-hydrochlorid in grossen würfelförmigen Krystallen vom Smp. 150—151° aus. Ausbeute 94% d. Th.

4,927; 5,211 mg Subst. gaben 6,44; 6,80 mg CO₂ und 2,93; 2,98 mg H₂O
 3,021 mg Subst. gaben 0,546 cm³ N₂ (21°, 734 mm)
 0,1465 g Subst. verbrauchten 10,7 cm³ 0,1-n. AgNO₃¹⁾

C ₄ H ₉ ON ₂ , HCl	Ber. C 35,16	H 6,64	N 20,52	Cl' 25,98%
Gef. „	35,65; 35,58	„ 6,66; 6,40	„ 20,27	„ 25,90%

Freie Base: Versetzt man eine wässrige Lösung des 2-Oxymethyl-imidazolin-hydrochlorids mit konz. Natronlauge, so kann keine Ausscheidung an Base beobachtet werden. Sie lässt sich auch nicht durch Ausziehen der alkalischen Lösung mit Äther gewinnen. Dagegen wurde sie auf folgende Weise erhalten:

2,3 g Natrium wurden in 100 cm³ abs. Alkohol gelöst und zur Lösung 13,6 g 2-Oxymethyl-imidazolin-hydrochlorid gegeben. Es schied sich sofort Kochsalz aus, von dem nach einiger Zeit abfiltriert wurde. Die klare Lösung hinterliess nach dem Eindampfen ein braunes Öl, das nach einigem Stehen zu einer festen Masse erstarrte. Diese wurde in heissem Aceton, worin sie nur zum Teil löslich war, aufgenommen. Aus der erkalteten Aceton-Lösung schied sich die 2-Oxymethyl-imidazolin-Base in bräunlichen Krystallen vom Smp. 89—90° ab.

Die Base ist in Wasser in jedem Verhältnis löslich. In wässriger, alkalischer Lösung findet äusserst leicht Ringöffnung statt.

Überführung von

2-Oxymethyl-imidazolin in Glykolsäure-β-aminoäthyl-amid (IXa).

2,7 g 2-Oxymethyl-imidazolin-hydrochlorid (1/50 Mol.) wurden in 40 cm³ n. Natronlauge gelöst und 2 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann setzte man wieder 40 cm³ n. Salzsäure hinzu und dampfte die neutrale Lösung zur Trockne ein. Durch Ausziehen des Rückstandes mit heissem, abs. Alkohol konnten daraus 2,6 g Glykolsäure-β-aminoäthylamid-hydrochlorid vom Smp. 167—168° isoliert werden.

0,1786 g Subst. verbrauchten 11,6 cm³ 0,1-n. AgNO₃

C ₄ H ₁₀ O ₂ N ₂ , HCl	Ber. Cl' 22,95	Gef. Cl' 23,04%
--	----------------	-----------------

2-α-Oxyäthyl-imidazolin (IVb).

Ausgehend von 15,3 g Milchsäure-imidoäthyläther-hydrochlorid (IIb), 6 g Äthylendiamin und 75 cm³ abs. Alkohol erfolgte die Darstellung des 2-(α-Oxyäthyl)-imidazolin-hydrochlorids in genau gleicher Weise, wie die des 2-Oxymethyl-imidazolin-hydrochlorids. Aus einer Mischung von Alkohol und Aceton umkrystallisiert schmolz das 2-(α-Oxyäthyl)-imidazolin-hydrochlorid bei 173—174°.

4,955; 4,990 mg Subst. gaben 7,21; 7,25 mg CO₂ und 3,17; 3,22 mg H₂O
 1,770 mg Subst. gaben 0,291 cm³ N₂ (20°, 747 mm)
 0,1311 g Subst. verbrauchten 8,7 cm³ 0,1-n. AgNO₃

C ₅ H ₁₀ ON ₂ , HCl	Ber. C 39,86	H 7,36	N 18,60	Cl' 23,55%
Gef. „	39,70; 39,65	„ 7,16; 7,22	„ 18,83	„ 23,53%

¹⁾ Das ionogene Chlor wurde in dieser Arbeit stets elektrometrisch bestimmt.

2,α-Oxyisopropyl-imidazolin (IVc).

Durch Umsetzung von 16,7 g Dimethyl-glykolsäure-imidoäthyläther-hydrochlorid (IIc) mit 6 g Äthylendiamin in 40 cm³ abs. Alkohol gelangte man nach dem für die Darstellung des 2-Oxymethyl-imidazolins beschriebenen Verfahrens zum 2,α-Oxyisopropyl-imidazolin-hydrochlorid. Aus einem Alkohol-Essigester-Gemisch krystallisiert zeigte es den Smp. 192—193°.

0,2063 g Subst. verbrauchten 12,6 cm³ 0,1-n. AgNO₃
 $C_6H_{12}ON_2$, HCl Ber. Cl' 21,55 Gef. Cl' 21,66%

1-Methyl-2-oxymethyl-imidazolin.

Unter Verwendung von N-Methyl-äthylendiamin und Glykolsäure-imidoäthyläther-hydrochlorid wurde das methylierte 2-Oxymethyl-imidazolin-hydrochlorid genau nach dem für die Darstellung des 2-Oxymethyl-imidazolin-hydrochlorid beschriebenen Verfahren hergestellt. Aus Alkohol krystallisiert zeigte das N-Methyl-2-oxymethyl-imidazolin-hydrochlorid den Smp. 157—158°.

0,3022 g Subst. verbrauchten 20,1 cm³ 0,1-n. AgNO₃
 $C_5H_{10}ON_2$, HCl Ber. Cl' 23,53 Gef. Cl' 23,59%

II. Darstellung über die benzoylierten Oxyalkyl-imidoäther.

a) Benzoyl-oxfettsäure-imidoäther.

Benzoyl-glykolsäure-imidoäthyläther (VIa).

Hydrochlorid: Unter guter Kühlung leitete man in eine Lösung von 32,2 g Benzoyl-glykolsäure-nitril (Va) in 9,2 g abs. Alkohol und 50 cm³ trockenem Chloroform 7,2 g trockenes Salzsäuregas ein. Nach 24stündigem Stehen bei -10° hatte sich das Benzoyl-glykolsäure-imidoäthyläther-hydrochlorid krystallin abgeschieden. Es wurde abgenutscht, mit abs. Äther gewaschen und über P₂O₅ getrocknet. Smp. 112—114° u. Zers. Die Ausbeute betrug 45 g.

0,2113 g Subst. verbrauchten 8,75 cm³ 0,1-n. AgNO₃
 $C_{11}H_{13}O_3N$, HCl Ber. Cl' 14,56 Gef. Cl' 14,68%

Hydrobromid: In eine Lösung von 60 cm³ Chloroform, 32,2 g Benzoyl-glykolsäure-nitril (Va) und 9,2 g abs. Alkohol wurden unter guter Kühlung 16,2 g trockenes Bromwasserstoffgas eingeletet. Dann fügte man noch 200 cm³ abs. Äther hinzu und liess die klare Lösung 48 Stunden im Eisschrank bei -10° stehen. Nach dieser Zeit war das Benzoyl-glykolsäure-imidoäthyläther-hydrobromid als krystalline Masse ausgefallen, die leicht von der Chloroform-Ätherlösung getrennt werden konnte. Das Hydrobromid, mit Äther gewaschen und nachher über P₂O₅ getrocknet, schmolz bei 95° u. Zers. Es wurde in quantitativer Ausbeute erhalten.

0,3616 g Subst. verbrauchten 12,3 cm³ 0,1-n. AgNO₃
 $C_{11}H_{13}O_3N$, HBr. Ber. Br' 27,74 Gef. Br' 27,53%

Benzoyl-milchsäure-imidoäther (VIb).

In eine Lösung von 43,7 g Benzoyl-milchsäure-nitril (Vb) in 11,5 g abs. Alkohol und 150 cm³ abs. Äther leitete man unter guter Kühlung 9,2 g Salzsäuregas ein und liess das Gemisch 6 Tage bei -10° stehen. Nach dieser Zeit hatten sich 44 g des Benzoyl-milchsäure-imidoäthyläther-hydrochlorids vom Smp. 110—112° krystallin abgeschieden.

0,3330 g Subst. verbrauchten 12,9 cm³ 0,1-n. AgNO₃
 $C_{12}H_{15}O_3N$, HCl Ber. Cl' 13,77 Gef. Cl' 13,74%

b) Benzoyl-oxyalkyl-formamidine bzw. -imidazoline.

Benzoyl-oxymethyl-formamidin (VIIa).

In eine eisgekühlte Lösung von 1,7 g Ammoniak in 50 cm³ abs. Alkohol trug man 24,3 g Benzoyl-glykolsäure-imidoäthyläther-hydrochlorid (VIa) ein. Es entstand sofort

eine krystalline Fällung; Kühlung des Gemisches über Nacht in Eiswasser liess sie noch merklich zunehmen. Nun wurde abgenutscht und der Rückstand aus Alkohol krystallisiert. Das Benzoyl-oxymethyl-formamidin-hydrochlorid schmolz bei 228—229°. Ausbeute 17 g.

0,0852 g Subst. verbrauchten 4,0 cm³ 0,1-n. AgNO₃

C₉H₁₀O₂N₂, HCl Ber. Cl' 16,53 Gef. Cl' 16,65%

Benzoyl- α -oxyäthyl-formamidin (VIIb).

51,5 g α -Benzoyl-milchsäure-imidoäthyläther-hydrochlorid (VIb) gab man zu einer kalten Lösung von 3,4 g Ammoniak in 80 cm³ abs. Alkohol. Dabei entstand sofort eine Fällung von Ammoniumchlorid, die nach 24stündigem Stehen des Gemisches bei +4° wieder verschwunden war. Die klare alkoholische Lösung wurde im Vakuum auf das halbe Volumen eingedampft und dann mit der dreifachen Menge Essigester versetzt. Aus dem Alkohol-Essigester-Gemisch krystallisierte das Benzoyl- α -oxyäthyl-formamidin-hydrochlorid vom Smp. 182°.

0,2761 g Subst. verbrauchten 12,05 cm³ 0,1-n. AgNO₃

C₁₀H₁₂O₂N₂, HCl Ber. Cl' 15,51 Gef. Cl' 15,48%

2-(Benzoyl-oxymethyl)-imidazolin (VIIIa).

6 g Äthylendiamin (wasserfrei) wurden in 100 cm³ abs. Alkohol gelöst und auf 0° abgekühlt. In diese Lösung gab man unter Rühren und Kühlen 24,3 g Benzoyl-glykolsäure-imidoäthyläther-hydrochlorid (VIa) und hielt sie eine Stunde bei 0°. Dann setzte man eine Lösung von 3,6 g HCl in 100 cm³ abs. Alkohol zu und liess das Gemisch zunächst eine Stunde bei 0°, dann noch 1—2 Stunden bei Zimmertemperatur stehen und erwärmte es hierauf während einer Stunde unter Rückfluss zum Sieden. Die noch heisse Lösung wurde durch Filtration vom grössten Teil des gebildeten Ammoniumchlorids getrennt. Beim Abkühlen schied sich das 2-(Benzoyl-oxymethyl)-imidazolin-hydrochlorid beinahe quantitativ ab. Das so gewonnene Hydrochlorid enthielt aber trotz Umkrystallisieren aus Alkohol oder Wasser noch Spuren von Ammoniumchlorid. Rein entstand es, allerdings mit merklichem Substanzverlust, wenn man daraus die Base in Freiheit setzte und diese wieder ins Hydrochlorid überführte. Aus Alkohol umkrystallisiert zeigte es dann den Smp. 208—210°.

4,528 mg Subst. gaben 9,12 mg CO₂ und 2,18 mg H₂O

2,112 mg Subst. gaben 0,223 cm³ N₂ (22°, 735 mm)

0,1376 g Subst. verbrauchten 5,70 cm³ 0,1-n. AgNO₃

C₁₁H₁₂O₂N₂, HCl Ber. C 54,88 H 5,44 N 11,65 Cl' 14,74%

Gef. „ 54,96 „ 5,39 „ 11,81 „ 14,69%

Freie Base: Eine Suspension von 40 g 2-(Benzoyl-oxymethyl)-imidazolin-hydrochlorid in 100 cm³ Eiswasser wurde mit 40 cm³ 10-n. Natronlauge versetzt. Die sich als Öl ausscheidende Base nahm man sofort in 500 cm³ Äther auf, trocknete die Ätherlösung über ausgeglühtem Natriumsulfat und dampfte sie ein. Als Rückstand blieb ein Öl, das bald zu krystallisieren begann. Das 2-(Benzoyl-oxymethyl)-imidazolin ist in Alkohol, Essigester und Äther leicht, dagegen in Petroläther schwer löslich. Aus letzterem krystallisiert schmolz es bei 85—86°.

Die Ausbeute an Base betrug nur etwa 50% der Theorie.

Die bei der Gewinnung von 2-(Benzoyl-oxymethyl)-imidazolin-Base verbleibende alkalisch wässrige Mutterlauge wurde angesäuert und nach Abtrennen der ausgeschiedenen Benzoesäure eingedampft. Der Rückstand wurde mit heissem Alkohol ausgezogen und die alkoholische Lösung noch heiss filtriert. Aus dem klaren Filtrat schieden sich beim Abkühlen farblose Krystalle vom Smp. 167—168° aus, die mit dem bereits oben beschriebenen Glykolsäure- α -aminoäthyl-amid (IX) identisch waren. Es entstand offenbar infolge Verseifung des Benzoylrestes und Aufspaltung des intermediär gebildeten Oxy-methyl-imidazolins.

2-(α -Benzoyl-oxyäthyl)-imidazolin (VIIIb).

12,9 g Benzoyl-milchsäure-imidoäthyläther-hydrochlorid (VIb) gab man portionenweise zu einer gut gekühlten Lösung von 3 g Äthylendiamin (wasserfrei) in 50 cm³ abs. Alkohol. Nach einer Stunde setzte man eine Lösung von 1,85 g Salzsäure in 10 cm³ Alkohol zu und erwärmte dann das Gemisch, nachdem es noch eine weitere Stunde bei 0° gehalten wurde, zum Sieden. Die alkoholische Lösung wurde nun im Vakuum eingedampft und der Rückstand in Chloroform aufgenommen, wobei das gebildete Ammoniumchlorid ungelöst blieb. Die filtrierte Chloroformlösung wurde eingedampft und der Rückstand aus einem Gemisch von Alkohol-Äther umkrystallisiert. Das 2-(α -Benzoyl-oxyäthyl)-imidazolin-hydrochlorid vom Smp. 185—186° wurde daraus in etwa 60-proz. Ausbeute erhalten.

0,1890 g Subst. verbrauchten 7,4 cm³ 0,1-n. AgNO₃
 $C_{12}H_{14}O_2N_2$, HCl Ber. Cl' 13,94 Gef. Cl' 13,92%

c) Oxyalkyl-formamidine bzw. -imidazoline.

Oxymethyl-formamidin (IIIa).

(Glykolsäure-amidin-hydrochlorid.)

21 g Benzoyl-oxymethyl-formamidin-hydrochlorid (VIIa) wurden mit 70 cm³ abs. Alkohol, die 1,7 g Ammoniak gelöst enthielten, übergossen und 2 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann erwärmte man das Gemisch innert 2 Stunden zum Sieden, wobei eine klare Lösung entstand. Beim Abkühlen derselben fiel das Oxymethyl-formamidin-hydrochlorid krystallin aus. Smp. 148—149°¹⁾. Ausbeute 8,2 g.

4,898 mg Subst. gaben 3,93 mg CO₂ und 2,83 mg H₂O

2,132 mg Subst. gaben 0,477 cm³ N₂ (21°, 735 mm)

0,1134 g Subst. verbrauchten 10,2 cm³ 0,1-n. AgNO₃

$C_2H_6ON_2$, HCl Ber. C 21,72 H 6,38 N 25,35 Cl' 32,08%
 Gef. „ 21,9 „ 6,46 „ 25,12 „ 31,90%

α -Oxyäthyl-formamidin (IIIb).

(Milchsäure-amidin-hydrochlorid.)

3,4 g Ammoniak löste man in 80 cm³ abs. Alkohol. Hierzu gab man unter Rühren 22,9 g α -Benzoyl-oxyäthyl-formamidin-hydrochlorid (VIIb) und hielt das Gemisch während 3 Stunden bei Zimmertemperatur. Aus der anfänglich klaren Lösung schied sich nach etwa halbstündigem Stehen ein krystallines Produkt aus. Zur Beendigung der Umsetzung wurde noch 2 Stunden auf 50—60° erwärmt, wobei wieder eine klare Lösung entstand. Sie wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand zwecks Entfernung des gebildeten Benzamids 2 mal mit je 200 cm³ Essigester ausgekocht. Den Rückstand krystallisierte man aus einem Alkohol-Essigester-Gemisch. Das α -Oxyäthyl-formamidin-hydrochlorid wurde daraus in farblosen Krystallen vom Smp. 164—165°²⁾ erhalten.

0,1487 g Subst. verbrauchten 11,85 cm³ 0,1-n. AgNO₃

$C_3H_8ON_2$, HCl Ber. Cl' 28,48 Gef. Cl' 28,26%

2-Oxymethyl-imidazolin (IVa).

1. Aus Benzoyl-glykolsäure-imidoäther.

Hydrochlorid: In eine auf 0° abgekühlte Lösung von 12 g Äthylendiamin in 100 cm³ abs. Alkohol trug man unter Rühren 48,6 g Benzoyl-glykolsäure-imidoäthyläther-hydrochlorid (VIa) ein. Man liess noch 2—3 Stunden bei 0°, hierauf 5 Stunden bei Zimmertemperatur stehen, erwärmte das Reaktionsgemisch innert 2 Stunden auf 60° und behielt diese Temperatur noch 2 Stunden bei. Nun destillierte man den Alkohol im

¹⁾ H. G. Rule (loc. cit.) gibt als Smp. 150—151° an.

²⁾ A. Pinner (loc. cit.) gibt als Smp. 171° an.

Vakuum ab und zog den Rückstand mit heissem Essigester aus. Das 2-Oxymethyl-imidazolin-hydrochlorid blieb ungelöst zurück. Nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol Smp. 150—151°; Ausbeute 15 g.

Durch Einengen des Essigesterauszuges wurde Benzamid vom Smp. 126—128° erhalten.

Hydrobromid: Ausgehend von Benzoyl-glykolsäure-imidoäthyläther-hydrobromid erfolgte in analoger Weise die Darstellung des 2-Oxymethyl-imidazolin-hydrobromids. Aus Alkohol krystallisiert zeigte es den Smp. 113—115°.

0,1453 g Subst. verbrauchten 8,05 cm³ 0,1-n. AgNO₃

C₄H₅ON₂, HBr Ber. Br' 44,15 Gef. Br' 44,28%

2. Aus 2-(Benzoyl-oxymethyl)-imidazolin.

12 g des Hydrochlorids (VIIa) wurden mit einer Lösung von 0,9 g Ammoniak in 50 cm³ abs. Alkohol übergossen und 2 Tage bei Zimmertemperatur stehengelassen. Dann wurde der Alkohol im Vakuum abdestilliert und der Rückstand durch Ausziehen mit heissem Essigester von Benzamid befreit. Das ungelöst bleibende 2-Oxymethyl-imidazolin-hydrochlorid krystallisierte man wiederum aus wenig Alkohol um; gute Ausbeute.

2,α-Oxyäthyl-imidazolin (IVb).

Ein Gemisch von 3 g Äthylendiamin und 12,9 g Benzoyl-milchsäure-imidoäthyläther (VIb) in 50 cm³ abs. Alkohol wurde nach 2stündigem Stehen bei 0° 1 Stunde zum Sieden erwärmt, die klare Lösung im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit 100 cm³ Aceton aufgekocht. Das darin schwer lösliche 2,α-Oxyäthyl-imidazolin-hydrochlorid nutschte man ab und krystallisierte es aus einer Mischung von Alkohol und Aceton um. Smp. 173—174° (vgl. oben).

III. Darstellung der Oxyalkyl-imidazoline über die Oxyalkylformamidine.

2-Oxymethyl-imidazolin (IVa).

11 g Oxymethyl-formamidin-hydrochlorid (IIIa) wurden mit 6,6 g Äthylendiamin in 120 cm³ abs. Alkohol unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Das sich bei der Reaktion abspaltende Ammoniak wurde in einer Vorlage mit 2-n. Salzsäure aufgefangen. Nach einer Stunde konnte über 90% der theoretisch möglichen Menge Ammoniak nachgewiesen werden. Das Reaktionsgemisch stellte man mit alkoholischer Salzsäure kongosauer, erhitze es nochmals für ½ Stunde zum Sieden und filtrierte dann heiss vom ungelösten Alkyldiamin-di-hydrochlorid ab. Aus dem klaren Filtrat krystallisierten beim Abkühlen 12,1 g 2-Oxymethyl-imidazolin-hydrochlorid vom Smp. 150—151°.

2,α-Oxyäthyl-imidazolin (IVb).

Das Gemisch von 4,15 g α-Oxyäthyl-formamidin-hydrochlorid (IIIb), 2,0 g Äthylendiamin und 40 cm³ abs. Alkohol wurde während 1 Stunde zum Sieden erhitzt. Während dieser Zeit spalteten sich 91% der theoretisch möglichen Menge Ammoniak ab. Der noch heissen Lösung setzte man alkoholische Salzsäure bis zur kongosauen Reaktion zu, filtrierte und liess das Filtrat abkühlen. Dabei schieden sich 4,3 g 2,α-Oxyäthyl-imidazolin-hydrochlorid vom Smp. 173—174° aus. Ausbeute: 86% d. Theorie.

B. Halogenalkyl-formamidine bzw. -imidazoline.

Chlormethyl-formamidin (Xa).

a) Aus Chloracet-imidoäthyläther. 31,6 g Chloracet-imidoäthyläther-hydrochlorid (XIa) wurden in die mit Eis-Kochsalz gekühlte Lösung von 3,4 g Ammoniak in 150 cm³ Alkohol eingetragen. Nach zweistündigem Stehen in der Kälte wurde die Reaktionsmasse einige Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt, wobei das zuerst entstandene Ammoniumchlorid nach und nach in Lösung ging. Nach dem Abnutschen einer geringen

Menge Ammoniumchlorid dampfte man die meist braun gefärbte Lösung im Vakuum ein, löste den Rückstand in wenig Wasser, klärte mit Kohle und entfernte das Wasser im Vakuum. Der Trockenrückstand wurde in wenig Alkohol warm gelöst und durch Zugabe von Essigester das Chlormethyl-formamidin-hydrochlorid in guter Ausbeute zur Krystallisation gebracht; farblose hygroskopische Krystalle vom Smp. 104—106°.

0,1000 g Subst. verbrauchten 7,8 cm³ 0,1-n. AgNO₃

C₂H₅N₂Cl, HCl Ber. Cl' 27,49 Gef. Cl' 27,66%

b) Aus Oxymethyl-formamidin. 1,7 g Oxymethyl-formamidin-hydrochlorid (IIIa) wurden mit 5 cm³ Thionylchlorid bis zur Beendigung der HCl-Entwicklung in schwachem Sieden gehalten. Nach Abdestillieren des Thionylchlorid-Überschusses blieb das 2-Chlormethyl-formamidin-hydrochlorid als krystalline Masse zurück. Aus Alkohol-Essigester gut ausgebildete Krystalle vom Smp. 104—106°. Die Mischprobe mit der nach Methode a) hergestellten Verbindung gab keine Schmelzpunktserniedrigung.

2-Chlormethyl-imidazolin (XIIa).

a) Aus Chloracet-imidoäthyläther. 15,7 g Chloracet-imidoäthyläther-hydrochlorid (XIa) gab man portionenweise zu einer gut gekühlten Lösung von 6 g Äthylen-diamin in 50 cm³ abs. Alkohol und liess das Gemisch 1 Stunde bei 0° stehen. Dann fügte man unter weiterem Kühlen eine Lösung von 3,6 g Salzsäure, gelöst in 50 cm³ abs. Alkohol, hinzu. Nach mehrstündigem Stehen bei 0° wurde mit 250 cm³ abs. Alkohol verdünnt und während 1 Stunde auf 40° erwärmt. Die alkoholische Lösung wurde noch warm vom abgeschiedenen Ammoniumchlorid filtriert und das klare Filtrat im Vakuum auf ca. 50 cm³ eingedampft. Aus der verbleibenden Lösung schied sich das 2-Chlormethyl-imidazolin-hydrochlorid nach Kühlung im Eiswasser krystallin ab. Nach nochmaligem Umkrystallisieren schmolz es bei 202—204°. Ausbeute 11 g.

5,076; 5,233 mg Subst. gaben 5,78; 5,99 mg CO₂ und 2,30; 2,29 mg H₂O

2,308 mg Subst. gaben 0,371 cm³ N₂ (21°, 734 mm)

0,1895 g Subst. verbrauchten 12,1 cm³ 0,1-n. AgNO₃

C₄H₇N₂Cl, HCl Ber. C 30,98 H 5,20 N 18,07 Cl' 22,87%

Gef. „ 31,06; 31,22 „ 5,07; 4,90 „ 18,03 „ 22,64%

b) Aus 2-Oxymethyl-imidazolin. 7,2 g 2-Oxymethyl-imidazolin-hydrochlorid (IVa) wurden mit 7 cm³ Thionylchlorid übergossen und 2 Tage bei Zimmertemperatur stehengelassen. Dann destillierte man den Überschuss an Thionylchlorid im Vakuum ab und krystallisierte den Rückstand aus 40 cm³ abs. Alkohol. Smp. 203—204°. Ausbeute 6,75 g.

c) Freie Base. Eine 50-proz. wässrige Lösung des 2-Chlormethyl-imidazolin-hydrochlorids versetzte man unter guter Kühlung in Eiswasser mit der gleichen Menge 50-proz. KOH-Lösung. Das 2-Chlormethyl-imidazolin schied sich dabei unmittelbar fest aus. Es wurde sofort in Isopropyläther aufgenommen, die wässrige Schicht abgetrennt und die Isopropyläther-Lösung im Eisschrank über festem KOH getrocknet. Dabei schied sich die Base krystallin ab. Durch Erwärmen auf Zimmertemperatur ging sie wieder in Lösung, worauf die Lösung vom festen KOH durch Filtration getrennt wurde. Nach Wiederabkühlen der klaren Lösung auf -10° erhielt man das 2-Chlormethyl-imidazolin in farblosen Krystallen vom Smp. 72—73°.

1,597; 1,801 mg Subst. gaben 0,334; 0,382 cm³ N₂ (22°, 736 mm; 22°, 736 mm)

0,1274 g Subst. verbrauchten 10,7 cm³ 0,1-n. HCl (Methylrot)

C₄H₇N₂Cl Ber. N 23,63% Äquiv.-Gew. 118,55

Gef. „ 23,43; 23,77% „ „ 119,07

Wird die Base bei Zimmertemperatur aufbewahrt, so verändert sie sich schon nach wenigen Stunden; sie wird gelb und nach und nach flüssig. Diese Umwandlung kann aber auch plötzlich unter starker Wärmeentwicklung auftreten.

2-Brommethyl-imidazolin.

a) Aus Bromacet-imidoäthyläther.

Imidoäther: In eine Lösung von 30 g Bromaceto-nitril und 11,5 g abs. Alkohol in 300 cm³ Äther leitete man 20 g Bromwasserstoffgas und liess das Gemisch 7 Stunden bei -10° stehen. Das krystallin ausgefallene Bromacet-imidoäthyläther-hydrobromid zeigte den Smp. 92—93°. Ausbeute 53 g.

0,2202 g Subst. verbrauchten 8,8 cm³ 0,1-n. AgNO₃

C₄H₈ONBr, HBr Ber. Br' 32,37 Gef. Br' 31,94%

Imidazolin: Eine eiskalte alkoholische Äthylendiaminlösung, die 6 g der Base in 100 cm³ enthielt, versetzte man mit 24,7 g Bromacet-imidoäthyläther-hydrobromid und gab dann nach 1stündigem Stehen in Eiswasser 100 cm³ einer normalen, absolut alkoholischen Bromwasserstoffsäurelösung hinzu. Das Gemisch liess man 2 Stunden bei Zimmertemperatur stehen und erwärmte es dann noch 1 Stunde auf 40°. Hierauf wurde zum Sieden erhitzt und noch heiss vom ungelösten Ammoniumbromid abfiltriert. Aus dem Filtrat krystallisierte das 2-Brommethyl-imidazolin-hydrobromid vom Smp. 206—209°. Ausbeute 17 g.

4,935 mg Subst. gaben 3,60 mg CO₂ und 1,39 mg H₂O

3,065 mg Subst. gaben 0,310 cm³ N₂ (20°, 732 mm)

0,2224 g Subst. verbrauchten 9,2 cm³ 0,1-n. AgNO₃

C₄H₇N₂Br, HBr Ber. C 19,69 H 3,30 N 11,49 Br' 32,77%

Gef. „ 19,91 „ 3,15 „ 11,35 „ 33,06%

b) Aus Chlormethyl-imidazolin.

15,4 g 2-Chlormethyl-imidazolin-hydrochlorid (XIIa) und 20,6 g Natriumbromid wurden in 200 cm³ Methylalkohol 24 Stunden unter Rückfluss gekocht. Dann wurde vom ausgeschiedenen Kochsalz abfiltriert und die methylalkoholische Lösung im Vakuum eingedampft. Durch Umkrystallisieren des Rückstandes aus Alkohol erhielt man das 2-Brommethyl-imidazolin-hydrobromid in krystalliner Form. Smp. 206—209° (s. oben).

2,α-Chloräthyl-imidazolin (XIIb).

15 g 2,α-Oxyäthyl-imidazolin-hydrochlorid (IVb) wurden mit 30 cm³ Thionylchlorid langsam auf 70° erwärmt. Nach Aufhören der SO₂- und HCl-Entwicklung wurde der Überschuss an Thionylchlorid im Vakuum abdestilliert und der Rückstand aus einem Alkohol-Essigester-Gemisch krystallisiert. Das 2,α-Chloräthyl-imidazolin-hydrochlorid schied sich hieraus in langen, farblosen Stäbchen vom Smp. 213—214° ab.

0,2210; 0,1880 g Subst. verbrauchten 13,2; 11,2 cm³ 0,1-n. AgNO₃

C₅H₉N₂Cl, HCl Ber. Cl' 20,98 Gef. Cl' 21,18; 21,13%

Freie Base. 1 g 2,α-Chloräthyl-imidazolin-hydrochlorid (XIIa) wurde in 1 cm³ Wasser gelöst und die Lösung nach guter Kühlung in einem Eis-Kochsalz-Gemisch mit 1 cm³ 10-n. NaOH versetzt. Das sich ausscheidende Öl nahm man sofort in Isopropyläther auf und trocknete die Lösung im Eisschrank über festem KOH. Ein Teil der Base schied sich hierbei krystallin aus, ging jedoch sofort beim Erwärmen auf Zimmertemperatur wieder in Lösung, so dass die Lösung leicht vom Trocknungsmittel getrennt werden konnte. Beim Wiederabkühlen des Filtrates auf -10° schied sich das 2,α-Chloräthyl-imidazolin krystallin ab. Es wurde ½ Stunde im Hochvakuum (0,01 mm) bei 20° getrocknet; Smp. 64—65°.

0,1262 g Subst. verbrauchten 9,55 cm³ 0,1-n. HCl (Methylrot)

C₅H₉N₂Cl Ber. Äquiv.-Gew. 132,57 Gef. Äquiv.-Gew. 132,2

2,α-Chlorisopropyl-imidazolin (XIIc).

9,9 g 2,α-Oxyisopropyl-imidazolin-hydrochlorid (IVc) wurden mit 20 cm³ Thionylchlorid ½ Stunde zum Sieden erhitzt. Nach Abdestillieren des Thionylchlorid-Überschusses im Vakuum nahm man den krystallinen Rückstand in wenig absolutem Alkohol

auf und versetzte die alkoholische Lösung bis zur beginnenden Trübung mit Essigester. Nach mehrstündigem Stehen hatte sich das 2,α-Chlorisopropyl-imidazolin-hydrochlorid in feinen Kryställchen vom Smp. 198° ausgeschieden.

0,2224 g Subst. verbrauchen 12,1 cm³ 0,1-n. AgNO₃

C₆H₁₁N₂Cl, HCl Ber. Cl' 19,37 Gef. Cl' 19,30%

Freie Base: Das 2,α-Chlorisopropyl-imidazolin isolierte man aus dessen Hydrochlorid auf die gleiche Weise, wie sie für 2,α-Chloräthyl-imidazolin beschrieben ist.

Aus Isopropyläther krystallisiert zeigte die Base den Smp. 122—124°.

0,1856 g Subst. verbrauchten 12,6 cm³ 0,1-n. HCl (Methylrot)

C₆H₁₁N₂Cl Ber. Äquiv.-Gew. 146,6 Gef. Äquiv.-Gew. 147,3

1-Methyl-2-chlormethyl-imidazolin (XIII).

Zu einem Gemisch aus 7,2 g N-Methyläthylendiamin und 15,7 g Chloracet-imidoäthyläther-hydrochlorid (XIa) in 50 cm³ abs. Alkohol gab man nach einstündigem Stehen bei 0° eine Lösung von 3,6 g Chlorwasserstoff in 50 cm³ abs. Alkohol. Hierauf erwärmte man innert einer Stunde auf 40° und hielt diese Temperatur 2 Stunden bei. Dann wurde die alkoholische Lösung filtriert und das klare Filtrat im Vakuum zur Trockne eingedampft. Das 1-Methyl-2-chlormethyl-imidazolin-hydrochlorid wurde so als zähflüssiges Öl erhalten, das nach Kühlung mit Eiswasser zu einer krystallinen Masse erstarrte. Es war sehr hygroskopisch, so dass der Schmelzpunkt nicht mit Sicherheit bestimmt werden konnte. In Aceton war es sehr wenig, in Alkohol sehr leicht löslich.

0,3631 g Subst. verbrauchten 21,0 cm³ 0,1-n. AgNO₃

C₃H₉N₂Cl, HCl Ber. Cl' 20,98 Gef. Cl' 20,51%

Freie Base. Aus der wässrigen Lösung des Hydrochlorids mit Alkali in ölgiger Form abgeschieden und in Äther aufgenommen zersetzte sich die Base beim Eindampfen der Lösung bei niedriger Temperatur unter Bildung eines braunen Harzes.

Chlormethyl-(β-phenyläthyl)-formamidin (XIV).

31,6 g Chloracet-imidoäthyläther-hydrochlorid (XIa) wurden unter Kühlung mit Eis-Kochsalz in die Lösung von 24,2 g β-Phenyläthylamin in 120 cm³ abs. Alkohol eingetragen. Die Lösung hielt man während 24 Stunden bei etwa 15° und fällte hierauf das Chlormethyl-(β-phenyläthyl)-formamidin-hydrochlorid mit Hilfe von Aceton oder Äther. Aus der dreifachen Menge Alkohol umkrystallisiert; farblose Krystalle vom Smp. 150—151°.

3,953 mg Subst. gaben 7,49 mg CO₂ und 2,15 mg H₂O

2,698 mg Subst. gaben 0,292 cm³ N₂ (22°, 721 mm)

0,2085 g Subst. verbrauchten 8,95 cm³ 0,1-n. AgNO₃

C₁₀H₁₃N₂Cl, HCl Ber. C 51,52 H 6,05 N 12,02 Cl' 15,21%

Gef. „ 51,70 „ 6,08 „ 11,88 „ 15,22%

Freie Base. Aus der Lösung von 3 g Hydrochlorid in 12 cm³ Wasser fällte man durch konz. Pottaschelösung die Base als Öl aus, das alsbald krystallin erstarrte. Die Base wurde abgenutscht, mit wenig Wasser gewaschen, in Äther aufgenommen und nach Trocknung der Lösung mit Natriumsulfat und Verdampfen des Lösungsmittels bei niedriger Temperatur als farblose Krystallmasse erhalten. Aus Isopropyläther umkrystallisiert; Smp. 85—86°. Sie zersetzte sich, besonders an der Luft, innerhalb einiger Tage unter starker Verfärbung.

Chlormethyl-piperidino-formamidin (XV).

Nimmt man an Stelle des im vorangehenden Beispiel verwendeten γ-Phenyläthylamins 17,5 g Piperidin, so erhält man Chlormethyl-piperidino-formamidin-hydrochlorid, das nach dem Umkrystallisieren aus einem Alkohol-Aceton-Gemisch den Smp. 176° zeigte.

0,1819 g Subst. verbrauchten 9,3 cm³ 0,1-n. AgNO₃

C₇H₁₃N₂Cl, HCl Ber. Cl' 17,99 Gef. Cl' 18,13%

γ -Chlorbutyro-imidoäthyläther.

Eine Lösung, die 103 g γ -Chlorbutyronitril, 46 g Alkohol, 37 g HCl und 300 cm³ Äther enthielt, liess man 24 Stunden bei -10° stehen. Nach dieser Zeit schieden sich 120 g des γ -Chlorbutyro-imidoäthyläther-hydrochlorids vom Smp. 100—102° krystallin ab.

0,2323 g Subst. verbrauchten 12,5 cm³ 0,1-n. AgNO₃
C₆H₁₂ONCl, HCl Ber. Cl' 19,06 Gef. Cl' 19,08%

2, γ -Chlorpropyl-imidazolin (XVI).

Unter gutem Kühlen und Rühren gab man zu einer Lösung von 30 g Äthylendiamin in 300 cm³ abs. Alkohol 92,5 g γ -Chlorbutyro-imidoäthyläther-hydrochlorid. Nach 2 Stunden fügte man unter weiterer Kühlung 18 g HCl, gelöst in 180 cm³ Alkohol, hinzu. Dann liess man einige Stunden bei Zimmertemperatur stehen, verdünnte das Reaktionsgemisch mit 500 cm³ abs. Alkohol und erhitzte es für 2 Stunden auf 50—60°. Die erkaltete, alkoholische Lösung wurde vom ausgeschiedenen Ammoniumchlorid abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Zur Abtrennung von noch vorhandenen NH₄Cl nahm man den Rückstand in 500 cm³ heissem Chloroform auf und dampfte das klare Filtrat unter vermindertem Druck auf die Hälfte ein. Zusatz von Äther liess das γ -Chlorpropyl-imidazolin-hydrochlorid auskrystallisieren. Nach nochmaliger Krystallisation aus einem Alkohol-Äther-Gemisch zeigte es den Smp. 146—148°.

4,917 mg Subst. gaben 7,08 mg CO₂ und 2,81 mg H₂O
3,778 mg Subst. gaben 0,516 cm³ N₂ (21°, 734 mm)
0,1756 g Subst. verbrauchten 9,5 cm³ 0,1-n. AgNO₃
C₆H₁₁N₂Cl, HCl Ber. C 39,38 H 6,61 N 15,31 Cl' 19,38%
Gef. „ 39,29 „ 6,40 „ 15,31 „ 19,18%

Die Mikroanalysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Hrn. Dr. Gysel ausgeführt.

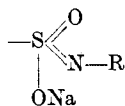
Wissenschaftliche Laboratorien der *Ciba*, Basel,
Pharmazeutische Abteilung.

210. Sulfathiazole soluble à réaction neutre

par J. Druey.

(21 X 44)

Il est connu que le sulfathiazole (Cibazol) forme des sels par son groupement sulfamidé —SO₂NH—R. Les dérivés sodés des sulfamides, auxquels on attribue la formule



sont, en règle générale, facilement solubles dans l'eau. Leurs solutions présentent, cependant, une alcalinité plus ou moins élevée. L'acidité du groupement sulfamidé — et par là l'alcalinité des solutions sodiques — dépend beaucoup du substituant R. Dans le cas du Cibazol, R est constitué par le noyau thiazolique qui a l'avantage