

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.

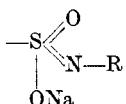
Wissenschaftliche Laboratorien der *Ciba*, Basel,
Pharmazeutische Abteilung.

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



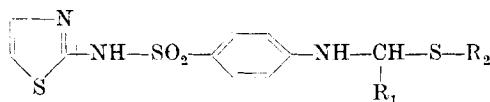
sont, en règle générale, facilement solubles dans l'eau. Leurs solutions présentent, cependant, une alcalinité plus ou moins élevée. L'acidité du groupement sulfamidé — et par là l'alcalinité des solutions sodiques — dépend beaucoup du substituant R. Dans le cas du Cibazol, R est constitué par le noyau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

d'augmenter l'acidité par rapport à d'autres sulfanilamides connues au moment de l'introduction du Cibazol (avril 1940) par *Hartmann*. Le p_H des solutions de son sel de sodium est de 9,5 alors que la sulfapyridine, issue de la même série de recherches de *Hartmann* et *Merz* sur les sulfanilamides hétérocycliques durant l'hiver 1937/38¹), donne un p_H de 10,5. Le très large usage qu'on fait, dans le monde entier, des ampoules de sulfathiazole sodique en marque bien les avantages.

Nous reproduisons ici quelques résultats d'une étude que nous avons entreprise afin de trouver une forme de sulfathiazole soluble dans l'eau à réaction entièrement neutre.

Quelques premiers essais nous ont donné la conviction que les agents solubilisants n'auraient aucun succès. Il s'agissait alors de trouver un groupe pouvant former des sels neutres dont l'introduction dans la molécule du Cibazol donnerait des dérivés solubles étant rapidement scindés dans l'organisme, en régénérant le Cibazol lui-même. Un problème semblable s'était posé pour le Salvarsan qui contient, comme les sulfanilamides, le groupe aminé aromatique. On se souvient qu'on a préparé des dérivés solubles du Salvarsan par introduction de groupements tels que $-\text{CH}_2 \cdot \text{SO}_2\text{Na}$, $-\text{CH}_2 \cdot \text{SO}_3\text{Na}$, $-\text{CH}_2 \cdot \text{COONa}$ ou de l'acide phosphorique. Il est donc tout naturel que ces mêmes principes aient été appliqués à la sulfanilamide et à ses dérivés dès 1935, année de la découverte sensationnelle de *Tréfouel*, *Nitti* et *Bovet*. Dans le cas du Cibazol, nos résultats ne nous apparurent pas satisfaisants, malgré de nombreuses recherches sur les dérivés à chaîne acide α -sulfonique, préparés par l'action d'aldéhydes et de l'hydrogénosulfite de sodium. Nous avons constaté que l'organisme n'était pas capable de scinder ces produits et de régénérer le Cibazol d'une manière suffisamment rapide.

D'autres restes introduits dans le groupe aminé ont eu plus de chance. Les bases de *Schiff*, qui sont présumées se former par l'action d'aldéhydes sur les amines aromatiques, additionnent facilement les corps à groupement mercaptique ($\text{R}-\text{SH}$). Les dérivés qui en résultent, de la formule générale

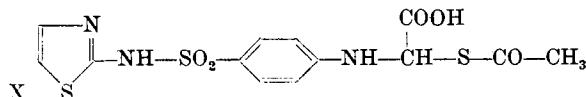
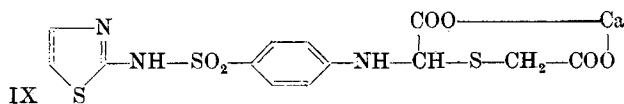
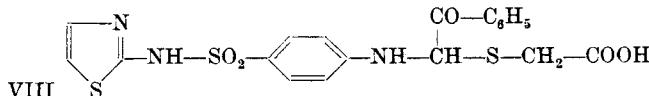
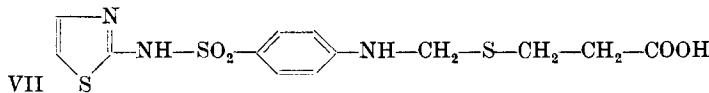
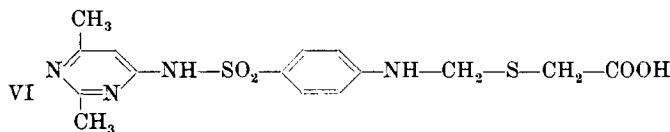
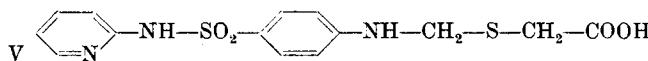
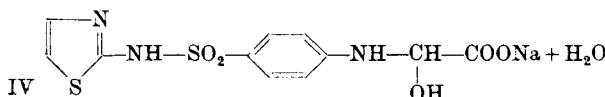
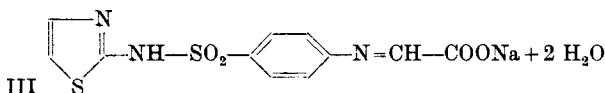
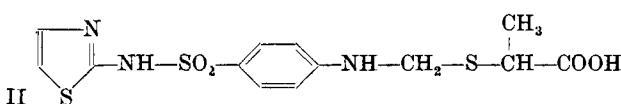
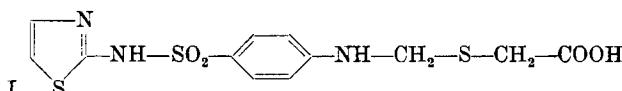


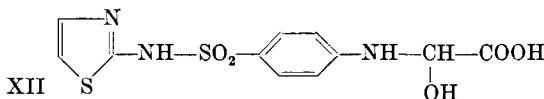
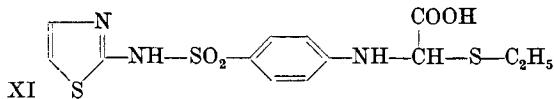
dans le cas du sulfathiazole, donneront des solutions neutres lorsque soit l'aldéhyde, soit le composé mercaptique est porteur d'un groupement pouvant former des sels solubles.

Ces dérivés sont très instables dans l'organisme; par suite d'une scission rapide ils possèdent le pouvoir antibactérien total du Cibazol appliqués. Ceci est d'autant plus remarquable que les bases de *Schiff*

¹⁾ Brevets Suisses 210425 et 210776 du 31 janvier 1938.

elles-mêmes, avec le formol ou l'aldéhyde acétique par exemple, ne sont presque plus actives en raison du blocage intense, dans ce cas, de la fonction aminée. Nous avons eu des résultats particulièrement intéressants dans le cas de l'aldéhyde formique et de l'acide thioglycolique ou thiolactique. Les corps qui se forment par condensation avec le Cibazol (I et II) sont des produits bien cristallisés, précipitant à l'état pur et avec un rendement presque quantitatif.





En travaillant avec l'acide glyoxylique comme dérivé aldéhydique, qui donne des produits bien cristallisés et solubles dans le carbonate de sodium lorsqu'on emploie des mercaptans, l'acide thioglycolique et d'autres composés thioliques, nous avons constaté que le glyoxylate de sodium à lui tout seul pouvait fournir un dérivé avec le Cibazol ayant d'excellentes propriétés. Il se présente sous la forme d'une poudre blanche, facilement soluble dans l'eau, à réaction neutre. Appliqué à l'organisme par voie parentérale, il a la même activité sur les streptocoques et les pneumococques qu'une quantité équivalente de Cibazol administré per os ou par voie intraveineuse sous forme de son sel de sodium. L'excrétion par l'urine, à l'état de Cibazol libre, a lieu d'une façon tout aussi rapide. La méthode de préparation est très simple. La pureté du produit obtenu directement, sans opérations de purification, est remarquable. D'après l'analyse il répond à la formule III ou plutôt IV, puisque une molécule d'eau seulement se perd par chauffage à 100° dans le vide.

Le voisinage du groupe carboxylique diminue donc fortement la stabilité de la fonction azométhine, du fait que la combinaison du Cibazol avec le formol n'est, comme nous l'avons déjà dit, que peu attaquée par l'organisme.

Partie expérimentale.

I. Dérivés avec des composés mercaptiques.

L'alcool et l'acide acétique crist. sont les dissolvants qui s'imposent pour la réaction du Cibazol avec les aldéhydes et les composés mercaptiques. Il suffit, en général, de mélanger les trois composants en portions équimoléculaires (ou en présence d'un faible excès du composé mercaptique) et de chauffer pendant peu de temps. Le Cibazol entre en solution et le produit de condensation cristallise, dans la plupart des cas, par refroidissement. Parfois, il est avantageux de faire réagir tout d'abord l'aldéhyde avec le composé mercaptique et d'isoler le produit d'addition formé; la condensation avec le Cibazol se fait ensuite normalement dans l'alcool ou dans l'acide acétique crist.

Cibazol, aldéhyde formique et acide thioglycolique.

400 gr. de Cibazol, en suspension dans 2 litres d'alcool à 95%, ont été additionnés, sous agitation, de 150 cm³ d'aldéhyde formique à 30% et de 120 cm³ d'acide thioglycolique. La température s'est élevée spontanément à 30—35°. On a chauffé à 50° en continuant à agiter. Au bout de 10 à 15 minutes tout le Cibazol était dissous. À ce moment on a refroidi par un bain de glace tout en continuant l'agitation. La cristallisation ne tardait pas à commencer. On a essoré au bout de quelques heures, lavé avec de l'alcool refroidi

et séché à 50°. Nous avons tamisé le produit et obtenu 535 gr. de poudre blanche du p. de f. 159—160° (formule I). Ce composé est difficilement recristallisable mais l'analyse témoigne du degré de pureté très élevé du produit «brut».

$C_{12}H_{13}O_4N_3S_3$	Calculé C 40,05	H 3,62	N 11,65	S 26,75%
	Trouvé , , 40,27	, , 3,88	, , 11,80	, , 26,23%

Dans une autre expérience, nous sommes partis d'une solution aqueuse concentrée de 13 gr. d'acide méthylène-bis-thioglycolique $HOOC-CH_2-S-CH_2-S-CH_2-COOH$, obtenu à partir de l'acide thioglycolique et de l'aldéhyde formique selon *Holmberg et Mattisson*¹). Chauffé à 60° avec 15 gr. de Cibazol en présence de 70 cm³ d'alcool, il a donné une solution qui a déposé le même produit de condensation du p. de f. 159 à 160° par refroidissement.

Préparation du sel de calcium. 360 gr. de l'acide du p. de f. 159—160°, dans 3 litres d'alcool méthylique, ont été dissous par addition de 90 cm³ d'ammoniaque concentrée (13 n.). La solution a été refroidie à 5°, puis on a ajouté 500 cm³ d'une solution molaire de chlorure de calcium dans l'alcool méthylique, en agitant très énergiquement. Le sel de calcium s'est séparé à l'état très finement divisé; il a été essoré, lavé à l'alcool méthylique et à l'éther, puis séché à 50°. Rendement 320 gr. C'est une poudre blanche très facilement soluble dans l'eau, à réaction neutre.

$C_{24}H_{24}O_8N_6S_6Ca + H_2O$	Calculé C 37,2	H 3,37	N 10,8	Ca 5,18%
	Trouvé , , 36,9	, , 3,45	, , 10,85	, , 5,24%

D'autres sulfanilamides, hétérocycliques ou autres, ou la sulfanilamide elle-même, réagissent de façon analogue avec l'aldéhyde formique et l'acide thioglycolique. Le pouvoir de cristallisation n'est, cependant, pas toujours aussi marqué que dans le cas du Cibazol qui, de ce fait, se prête tout particulièrement à la réaction. Le dérivé correspondant de la sulfapyridine (V) fond à 165—166°. Avec la 6-sulfanilamido-2,4-diméthylpyrimidine (Elkosine «Ciba») il est avantageux d'opérer dans l'acide acétique cristallisable comme dissolvant. Le produit de condensation de la formule VI fond à 175—177°.

Cibazol, aldéhyde formique et acide α -thiolactique.

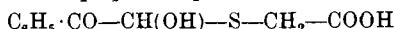
On a fait réagir 42 gr. de Cibazol, 13 cm³ d'aldéhyde formique à 40% et 17 cm³ d'acide α -thiolactique dans 250 cm³ d'acide acétique cristallisable. A une température de 40 à 45°, le Cibazol a passé en solution au bout de quelques minutes. On a laissé refroidir en agitant. Après 6 heures, le produit de condensation s'est séparé presque quantitativement. Il a été essoré et lavé à l'éther. Nous avons obtenu 61 gr. d'une poudre cristalline fondant à 96—97° (formule II).

Cibazol, aldéhyde formique et acide β -mercaptopropionique.

Le produit de condensation, de la formule VII, cristallise également très bien. Nous sommes partis de 25 gr. de Cibazol, 7,5 cm³ d'aldéhyde formique à 40% et de 11,3 cm³ d'acide β -mercaptopropionique, dans 125 cm³ d'alcool à 95%, et nous avons obtenu 32 gr. d'un produit blanc du p. de f. 165—166°.

Cibazol, phénylglyoxal et acide thioglycolique.

Nous avons tout d'abord préparé le produit d'addition

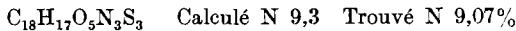


qui fond à 109—110°²). 23 gr. de ce composé et 25 gr. de Cibazol ont été chauffés à 80° dans 150 cm³ d'acide acétique cristallisable. Lorsque le tout était dissous, nous avons versé la solution dans de l'eau glacée. Le précipité a été essoré, lavé à l'eau et séché dans le dessicateur sur l'acide sulfurique. Il est facilement soluble dans l'hydrogénocarbonate de sodium et dans l'alcool méthylique. La solution méthanolique dépose au bout de

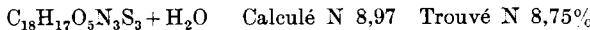
¹) A. 353, 124 (1907).

²) M. P. Schubert, J. Biol. Chem. 111, 671 (1935).

quelque temps, plus rapidement lorsqu'on frotte avec un bâton de verre, un autre produit difficilement soluble dans le méthanol, facilement soluble dans l'hydrogénocarbonate de sodium. Son analyse répond au corps cherché (VIII).

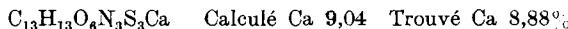


Il n'a pas de point de fusion net; chauffé rapidement, il fond à environ 100°, autrement, il devient brun et se décompose à partir de 120°. Introduit dans un bain à température donnée, il fond à >105°. Le composé soluble dans le méthanol est probablement un hydrate.



Cibazol, acides glyoxylique et thioglycolique.

25 gr. d'acide glyoxylique, titrant 73%, ont été additionnés, peu à peu, de 19 cm³ d'acide thioglycolique, en refroidissant. Le sirop obtenu n'a pas cristallisé. 47 gr. en ont été dissous dans 450 cm³ d'acide acétique crist. A la solution chaude, nous avons ajouté 57 gr. de Cibazol qui se sont dissous rapidement pour faire place au produit de condensation difficilement soluble, même à chaud. Après refroidissement, on a obtenu 82 gr. d'une poudre un peu jaunâtre du p. de f. 191° (décomposition). Pour préparer le sel de calcium, 7 gr. du diacide ont été dissous dans 90 cm³ d'alcool méthylique et 3 cm³ d'ammoniaque conc. Par adjonction de 20 cm³ d'une solution molaire de chlorure de calcium dans l'alcool méthylique il y a eu prise en masse. Pour l'analyse on a séché à 100° dans le vide; le produit retient opiniâtrement du méthanol (formule IX).



Cibazol, acide glyoxylique et acide thioacétique (et mercaptan).

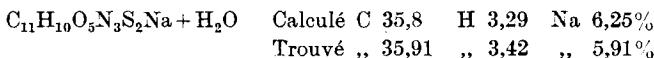
Un mélange de 3,6 gr. d'acide glyoxylique à 73%, 2,7 gr. d'acide thioacétique, 8 gr. de Cibazol dans 50 cm³ d'acide acétique crist. a été chauffé jusqu'à dissolution complète (quelques minutes). Le produit de condensation X a cristallisé par refroidissement. Rendement 13 gr., p. de f. 144°.

Lorsqu'on a remplacé l'acide thioacétique par 2,7 cm³ de mercaptan, la réaction a eu lieu de la même façon (formule XI). P. de f. 180° (décomposition, la substance brunit dès 120°). Rendement 11,5 gr.

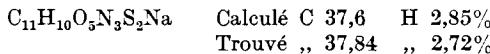
Les deux composés se dissolvent facilement dans une solution d'hydrogénocarbonate de sodium.

II. *Dérivé du Cibazol avec l'acide glyoxylique.*

170 gr. de glyoxylate de sodium, contenant 94% de $(\text{HO})_2\text{CH}-\text{COONa}$, ont été dissous dans 800 cm³ d'eau de 70° et additionnés de 250 cm³ d'alcool à 95%. On a introduit ensuite 390 gr. de Cibazol finement pulvérisé, en agitant. La température a été maintenue à 60° jusqu'à dissolution complète (environ 5 minutes). Le produit de condensation qui s'est formé a été précipité par 1,8 litres d'alcool à 95%, introduits en quelques minutes avec forte agitation. Après refroidissement, le précipité blanc a été essoré et lavé à l'alcool et à l'éther. Nous avons obtenu 480 gr. d'une poudre blanche facilement soluble dans l'eau (jusqu'à une teneur de 20% calculée en Cibazol libre, à température ordinaire). Le pH de la solution est d'environ 6. Les résultats d'analyse d'échantillons séchés à l'air se rapprochent tous des valeurs calculées pour la formule IV.



Séchée dans le vide à 100°, sur l'anhydride phosphorique, la substance perd une molécule d'eau.



A l'air, elle fixe de l'humidité pour regagner son poids initial avec le temps.

L'acide libre correspondant a été préparé par condensation du Cibazol avec l'acide glyoxylique. 6,2 gr. de ce dernier (titrant 68%) et 7,2 gr. de Cibazol se sont dissous, à chaud, dans 60 cm³ d'alcool. Après refroidissement, on a ajouté de l'éther; le produit de réaction a précipité sous forme d'une poudre jaunâtre, facilement soluble dans une solution d'hydrogénocarbonate de sodium.

C₁₁H₁₁O₅N₃S Calculé C 40,2 H 3,35%
 Trouvé „ 39,98 „ 3,65%

Nous lui attribuons la formule XII.

Cette substance n'a pas de point de fusion net. Elle brunit à partir de 170° et se décompose au-dessus de 210°.

Les analyses ont été effectuées sous la direction de M. H. Gysel.

Ciba, Laboratoires de recherches.

211. N-Substituierte 2-(Amino-methyl)-indene und -indane
von K. Hoffmann und H. Schellenberg.

(24. X. 44.)

*J. Kenner*¹⁾ hat erstmals aus 2-(Brom-methyl)-indan (I) durch Kondensation mit Phtalimidkalium in schlechter Ausbeute 2-(Amino-methyl)-indan (II) gewonnen:



Wir stellten uns die Aufgabe, 2-(Amino-methyl)-derivate der Indan- und Inden-reihe näher zu untersuchen und einfache Wege zu ihrer Gewinnung auszuarbeiten.

Da die Darstellung des 2-(Brom-methyl)-indans umständlich ist¹⁾, wählten wir als Ausgangsstoff das relativ leicht zugängliche Indan-1-on (III). Dieses ist von *R. H. Harradence* und *F. Lions*²⁾ bereits mit Formaldehyd und Morphinol der *Mannich*'schen Reaktion unter Bildung des 2-(Morpholino-methyl)-indan-1-ons (IVc) unterworfen worden. In ganz ähnlicher Weise stellten wir mit Formaldehyd und Piperidin, 4-Äthylpiperidin, Dimethylamin, Diäthylamin, Dipropylamin und Benzylmethylamin auch die Aminoketone IVa, IVb und IVd bis IVg dar. Wir können bestätigen, dass diese nur in Form ihrer Salze beständig sind, während sich die freien Basen bereits bei Zimmertemperatur nach einiger Zeit zersetzen. Aus IVg spalteten wir die Benzylgruppe katalytisch in Gegenwart von Palladium ab und gewannen so das 2-(Methylamino-methyl)-indan-1-on (IVh).

¹⁾ Soc. 105, 2685 (1914).

²⁾ J. Proc. Roy. Soc. New South Wales 72, 284 (1939) [C. 1939, II, 2537].