

Strukturuntersuchungen an 2-(Arylimino)imidazolidinen und 2-(Arylamino)imidazolidinen mit Hilfe der Protonen- und Kohlenstoff-13-Resonanz

Karl-Heinz Pook*, Helmut Stähle und Helmut Daniel

Wissenschaftliche Abteilung der Firma C. H. Boehringer Sohn,
D-6507 Ingelheim am Rhein

Eingegangen am 14. März 1974

Protonen- und ^{13}C -NMR-Spektren zeigen an, daß die 2-(Arylamino)imidazoline **1** und **2** bevorzugt als 2-(Arylimino)imidazolidin-Tautomere vorliegen. Dabei erweist sich die ^{13}C -Resonanz als die aussagekräftigere Methode.

Structural Studies on 2-(Arylimino)imidazolidines and 2-(Arylamino)imidazolidines with the Aid of Proton- and Carbon-13 Magnetic Resonance

Proton- and carbon-13 spectra indicate that the 2-(arylamino)imidazolidines **1** and **2** exist as 2-(arylimino)imidazolidine tautomers. The carbon-13 magnetic resonance is shown to be the more significant method.

Die Synthese von 2-(Arylimino)imidazolidinen des Typs **1a** führte zur Entwicklung hochwirksamer blutdrucksenkender Substanzen^{1,2)}, unter denen das Catapresan®³⁾ eine breite, klinische Anwendung gefunden hat. Ausgehend von **1a** konnten modifizierte Analoga mit abgestufter biologischer Aktivität dargestellt werden^{4,5)}.

Die dabei auftretenden Fragen der chemischen Reaktivität des Iminoimidazolidin-Systems, sowie die Korrelation von Molekülstruktur und pharmakologischer Wirkung, lenkten unser Interesse auf die Ermittlung möglichst verfeinerter Strukturdaten, wie sie aus Protonen-^{6,7,8)} und besonders aus ^{13}C -NMR-Spektren gewonnen werden können.

1) C. H. Boehringer Sohn (Erf.: H. Stähle, K.-H. Hauptmann und K. Zeile), Brit. Pat. 1034938 (6. Juli 1966), D.O.S. 1445505 (4. Oktober 1963) [C.A. 65, 12211b (1966)].

2) W. Hoefke und W. Kobinger, *Arzneim.-Forsch.* **16**, 1038 (1966).

3) Catapresan®, Clonidin (St 155) (2-(2,6-Dichlorphenylimino)imidazolidin-hydrochlorid), Hersteller: C. H. Boehringer Sohn, Ingelheim am Rhein.

4) H. Stähle und K.-H. Pook, 55th-Chemical Conference and Exhibition of the Chem. Inst. of Canada, Université Laval Québec, Canada, 4.–7. Juni 1972.

5) H. Stähle und H. Köppe, *Liebigs Ann. Chem.* **1973**, 1275.

6) C. G. Wermuth, J. Schwarz, G. Leclerc, J. P. Garnier und B. Rouot, *Chim. Thér.* **1973**, 115.

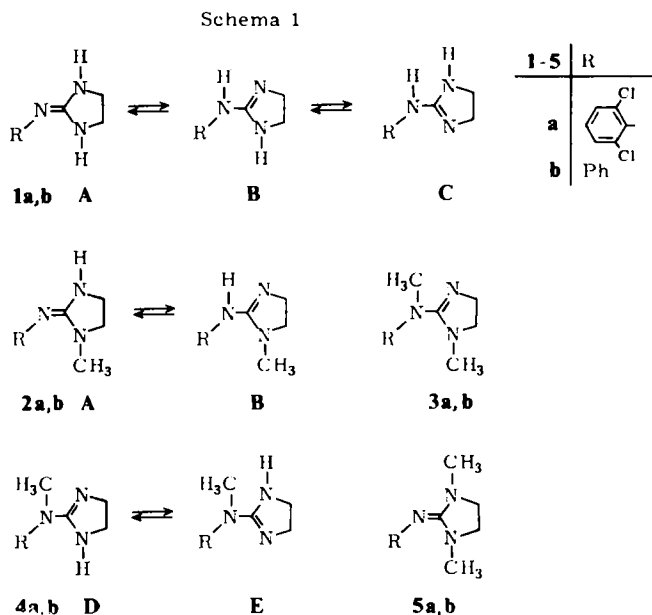
7) B. Rouot, G. Leclerc und C. G. Wermuth, *Chim. Thér.* **1973** (5), 545.

8) Herrn Prof. C. G. Wermuth, Université Louis Pasteur, Strasbourg Laboratoire de Chimie Organique, Unité d'Enseignement et de Recherches de Sciences Pharmaceutiques, danken wir für freundlichen Informationsaustausch (vgl. l.c.^{6,7)}).

T. Jen et al. haben in einer Arbeit über Tetrahydroimidazo[2,1-b]chinazoline auf eigene NMR-Untersuchungen an **1a** hingewiesen⁹⁾.

9) T. Jen, B. Dienel, H. Bowman, J. Petta, A. Helt und B. Loev, *J. Med. Chem.* **15**, 727 (1972).

Da **1a** potentiell sowohl in der Iminoimidazolidin-Form **A** als auch in den tautomeren Aminoimidazolin-Formen **B**, **C** vorliegen kann (s. Schema 1), haben wir zur zweifelsfreien Unterscheidung beider Strukturtypen monomethylierte Analoga und dimethylierte Modells-substanzen aus der 2,6-Dichlorphenyl- wie auch aus der Phenylreihe synthetisiert. Sie sind in Schema 1 zusammengefaßt.



1. Protonenresonanz

Abhängig von der exo- und endocyclischen Position der anisotropen C–N-Doppelbindung ergeben sich hinreichende Unterschiede für die Resonanzen der Methylenprotonen des Fünfrings.

Ein Effekt der *N*-Alkylsubstitution auf die Methylenprotonen ist zusätzlich beobachtbar. Der Einfluß verschiedener Lösungsmittel (im wesentlichen CDCl_3 , CD_3OD) und besonders die Temperaturabhängigkeit der Spektren müssen zum Nachweis prototroper Tautomerieprozesse (z. B. **4a**: **D** \rightleftharpoons **E**), zur Beobachtung signifikanter NH-Banden, sowie zur Beurteilung der Inversion am Iminstickstoff herangezogen werden.

Ein zu **2a/4a** strukturell verwandtes Isomerenpaar mit einer 2-(Dimethylamino)-äthyl-Funktion anstelle der *N*-Methylgruppe ist von uns im Zusammenhang mit synthetischen Arbeiten bereits beschrieben worden¹⁰. Derartige Verbindungen eignen sich wegen der Überlagerung der Alkylprotonen im Spektrum weniger zu systematischen Studien.

1.1. Ergebnisse

Die nach den vorstehenden Kriterien ermittelten Protonenresonanzdaten von **1a** bis **5a** und **1b**–**5b** sind in Tab. 1 zusammengefaßt.

¹⁰ H. Stähle und K.-H. Pook, Liebigs Ann. Chem. **751**, 159 (1971).

Tab. I. ¹H-Kernresonanzdaten der Methyl-, Amino- und N-Methylprotonen der Verbindungen 1a–5a, 1b–5b. Chem. Verschiebungen in ppm; Tetramethylsilan = 0 ppm

A	CDCl ₃ oder CDCl ₃ /CS ₂		Temp. (°C)		CD ₃ OD Multiplizität	N-CH ₃	Temp. (°C)
	-CH ₂ -CH ₂ -	NH	N-CH ₃	CH ₂ -CH ₂ -			
1a R'-R'-H	3.50 (s)	5.3	-30	3.44 (s)	AA'BB' Δ _{VAB} ≙ 7 Hz AA'BB' Δ _{VAB} ≙ 7 Hz AA'BB' Δ _{VAB} ≙ 7 Hz (s) (s)	-	+30
	3.54 (s)	4.6/8.2 ^{b)}	-50	3.43 (s)			-70
	3.53 (s)	6.45	-30				
	3.60 (s)	5.75/7.68	-60				
2a R=H; R'-CH ₃	3.48 (s)	3.85	+30	3.46 (VA)	AA'BB' Δ _{VAB} ≙ 7 Hz AA'BB' Δ _{VAB} ≙ 7 Hz AA'BB' Δ _{VAB} ≙ 7 Hz (s) (s)	3.17	+30
	3.50 (s)	3.88	-80	3.39 (VB)			-80
	3.34 (s)	-	+30	3.47 (VA)			+30
	3.39 (s)	-	-60	3.40 (VB)			-60
5a R-R'-CH ₃	3.48 (s)	-	+30	3.32 (s)	(s) (s) (s)	2.63	+30
	3.48 (s)	5.36	-30	3.39 (s)			-60
	3.50 (s)	4.65 ^{b)}	-30	3.52 (s)			-30
	3.37 (s)	8.37	-65				
2b R=H; R'-CH ₃	3.37 (s)	4.10	+30 ^{d)}	3.38 (s)	AA'BB' Δ _{VAB} ≙ 4 Hz (s)	2.97	-30 ^{d)}
	3.28 (s)	-	+30	3.39 (s)			+30
4a R=CH ₃ ; R'-H	3.60 (s)	3.50	+30	3.59 (s)	(s) AA'BB' Δ _{VAB} ≙ 29 Hz AA'BB' Δ _{VAB} ≙ 29 Hz	3.20	+30
	3.78 (VA)	3.69 (VA)	-60 ^{e)}	3.40 (VB)			-90 ^{e)}
3a R-R'-CH ₃	3.78 (VA)	-	+30	3.66 (VA)	AA'BB' Δ _{VAB} ≙ 27 Hz (s) (s)	3.15	+30
	3.32 (VB)	3.31	-30	3.39 (VB)			-30
4b R=CH ₃ ; R'-H	3.60 (s)	4.29	-60 ^{e)}	3.53 (s)	(s) AA'BB' Δ _{VAB} ≙ 31 Hz AA'BB' Δ _{VAB} ≙ 31 Hz	3.29	+30
	3.63 (s)	4.29	-60 ^{e)}	3.52 (s)			-70 ^{e)}
3b R=R'-CH ₃	3.78 (VA)	-	+30	3.72 (VA)	AA'BB' Δ _{VAB} ≙ 31 Hz AA'BB' Δ _{VAB} ≙ 31 Hz	3.30	+30
	3.42 (VB)	-	+30	3.41 (VB)			+30

a) 1b–5b: H anstatt Cl.

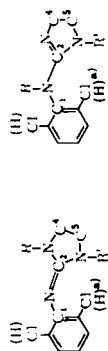
b) Koaleszenzpunkte: 1a $T_K \triangleq +12$ (±3)°C; 1b $T_K \triangleq -40$ (±3)°C.

c) Messung in DMSO: Keine NH-CH₂-Kopplung nachweisbar.

d) Keine Veränderung der Spektren bis -70°C.

e) Koaleszenzpunkte: 4a $T_K \triangleq -10$ (±3)°C (CDCl₃); 7a $T_K \triangleq -40$ (±3)°C (CDCl₃); 4b $T_K < -60$ (±3)°C (CDCl₃); 7b $T_K < -70$ (±3)°C (CD₃OD).

Tab. 2. ^{13}C -Chemische Verschiebungen von C-1, C-2, C-4, C-5 und N-CH₃ der Verbindungen 1a-5a, 1b-5b in ppm, bezogen auf $\delta^{13}\text{C}$ von Tetramethylsilan = 0 ppm



	CDCl_3 ; $\text{CDCl}_3/\text{CS}_2$					Temp. ($^{\circ}\text{C}$)	$^{12}\text{CD}_3\text{OD}$; CD_3OD					Temp. ($^{\circ}\text{C}$)
	C-1	C-2	C-4	C-5	N-CH ₃		C-1	C-2	C-4	C-5	N-CH ₃	
A												
1a R = R' = H	146.10	158.85	42.36	42.36	—	+ 30	146.58	161.39	43.69	43.69	—	+ 30
2a R = H; R' = CH ₃	146.59	156.99	40.56	49.79	32.75	+ 30	147.24	160.33	41.47	51.05	32.97	+ 30
	145.85	157.06	40.56	49.43	32.68	- 40	146.40	160.40	41.35	50.71	32.65	- 30
5a R = R' = CH ₃	146.59	156.26	48.60	48.60	34.20	+ 30	147.33	158.99	49.64	49.64	34.40	+ 30
1b R = R' = H	150.99	159.35	42.90	42.90	—	+ 30	150.55	161.81	44.14	44.14	—	+ 30
2b R = H; R' = CH ₃	152.25	157.35	40.58	49.50	32.55	+ 30	152.49	160.76	41.59	50.80	32.85	+ 30
5b R = R' = CH ₃	151.19	156.44	48.92	48.92	35.58	- 30	151.84	160.12	49.58	49.58	35.80	+ 30
B												
4a R = CH ₃ ; R' = H	139.94	162.34	50.08	50.08	36.79	+ 30	140.89	164.84	50.13	50.13	37.27	+ 30
	137.20	162.30	52.98	46.83 ^{b)}	36.63	- 40	140.24	164.82	51.45 ^{b)}	47.87	37.14	- 40
3a R = R' = CH ₃	141.37	164.92	50.80	56.36	36.50/	+ 30	141.95	166.40	50.65	56.35	36.11/	+ 30
					38.82 ^{e)}						39.44 ^{e)}	
4b R = CH ₃ ; R' = H	145.90	163.30	49.73	49.73	39.34	+ 30	145.90	163.30	49.50	49.50	39.64	+ 30
	145.05	163.25	(52.36)	(46.41) ^{c)}	39.23/	- 40	146.51	165.49	49.41	49.41 ^{d)}	39.91	- 40
3b R = R' = CH ₃	147.89	165.94	50.79	55.24	36.23/	+ 30	148.75	167.55	50.97	55.20	35.87/	+ 30
					41.90 ^{e)}						42.11 ^{e)}	

Kopplungskonstanten ^{13}C - ^1H (Beispiele)

2a CH₂; $J(^{13}\text{C}, ^1\text{H}) = 142.7 \text{ Hz}$. CH₃; $J(^{13}\text{C}, ^1\text{H}) = 137.3 \text{ Hz}$.

3a CH₂; $J(^{13}\text{C}, ^1\text{H}) = 140.0 \text{ Hz}$. CH₃; $J(^{13}\text{C}, ^1\text{H}) = 137.0 \text{ Hz}$.

4a CH₂; $J(^{13}\text{C}, ^1\text{H}) = 141.2 \text{ Hz}$. CH₃; $J(^{13}\text{C}, ^1\text{H}) = 139.1 \text{ Hz}$.

a) 1b-5b; H anstatt Cl.

b) T_K wurde nicht bestimmt.

c) Breite Resonanzlinie, Koaleszenzpunkte $T_K = -40^{\circ}\text{C}$; siehe Text.

d) In CD_3OD scharfe Linie für C-4/5; $T_K < -40^{\circ}\text{C}$.

e) C-1-N-CH₃-Resonanz bei tieferem Feld.

Für den Grundkörper **1a** (Abb. 1) wie für das halogenfreie Homologe **1b** beobachtet man die Methylenprotonen in beiden Solventien (CDCl_3 , CD_3OD) als Singulett bei $\delta = 3.50/3.44$ bzw. $3.48/3.52$ ppm. Dies ist mit einer exocyclischen $\text{C}=\text{N}$ -Funktion, d. h. mit der Imidazolidin-Form **A** im Einklang. Allerdings ist unter der Voraussetzung eines schnellen Tautomeriegleichgewichts $\text{A} \rightleftharpoons \text{B} \rightleftharpoons \text{C}$ die Beteiligung der Imidazolidin-Formen (**B,C**) ebenfalls mit einem Singulett für die CH_2-CH_2 -Gruppierung vereinbar und daher nicht von vornherein ausgeschlossen.

Ein Beispiel für die Äquivalenz der Methylenprotonen infolge endocyclisch prototroper Tautomerie (vergleichbar $\text{B} \rightleftharpoons \text{C}$) ist das Imidazolin **4a**. Die bei $+30^\circ\text{C}$ in beiden Solventien scharfen Singulett bei $\delta = 3.60/3.59$ ppm sind bei -60 bzw. -80°C durch das Einfrieren der Prototropie $\text{D} \rightleftharpoons \text{E}$ in ein $\text{AA}'\text{BB}'$ -System aufgespalten, wie es der Imidazolin-Form mit lokalisierter $\text{C}=\text{N}$ -Bindung entspricht¹¹⁾. Die chemischen Verschiebungen $-\text{N}-\text{CH}_2$: $\delta = 3.78$ ppm, $-\text{NH}-\text{CH}_2$: $\delta = 3.42$ ppm (CDCl_3) und das $\text{AA}'\text{BB}'$ -Linienschema stimmen weitgehend mit den Daten der Referenzsubstanz **3a** überein (s. Tab. 1).

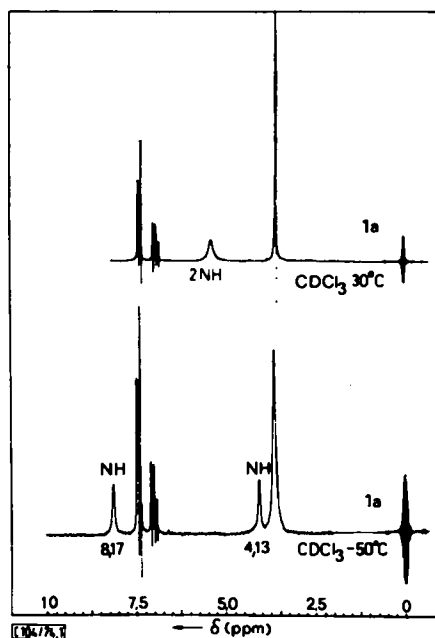


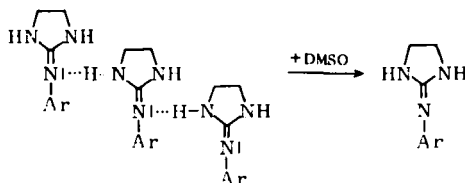
Abb. 1. ^1H -NMR-Spektren von **1a**; 100.1 MHz; 1.0 M Lösungen; innerer Standard: Tetramethylsilan

Dagegen ergibt die Messung von **1a** und **1b** in CDCl_3 und CD_3OD im experimentell zugänglichen Bereich bis -50 bzw. -65°C keine derartige $\text{AA}'\text{BB}'$ -Aufspaltung der Methylenprotonen (Abb. 1, Tab. 1), sondern das Singulett bleibt in der korrekten

¹¹⁾ Bei dem Homologen **4b** verläuft die Prototropie offenbar merklich leichter, so daß bis -60 bzw. -70°C (s. Tab. 1) der Koaleszenzpunkt nicht erreicht werden konnte (vgl. dazu 2.1). Die Temperaturbegrenzung ergibt sich aus der Löslichkeit.

Im polar protischen CD_3OD ist die Isomerisierung gegenüber CDCl_3 begünstigt; daher die tiefere Einfriertemperatur.

Resonanzlage erhalten. Eine nennenswerte Beteiligung der Imidazolin-Formen **B**, **C** ist danach wenig wahrscheinlich. Dadurch entfällt für die bei tiefer Temperatur¹²⁾ mit $\Delta\delta \cong 4$ ppm extrem aufgetrennten NH-Resonanzen von **1a** und **1b** (Abb. 1, Tab. 1) zwangsläufig die Zuordnung zu je einem arylständigen und ringständigen NH-Proton. Der Effekt muß einer intermolekularen N—H...N-Verbrückung zugeschrieben werden¹³⁾, wie sie unten schematisch angegeben ist. Dabei muß das verbrückte N—H-Proton dem Signal bei tieferem Magnetfeld zugeordnet werden¹⁴⁾.



z. B. **1a**: Temp. -50°C , CDCl_3

Diese Interpretation läßt sich durch die Messung einer mit 20% $[\text{D}_6]$ DMSO dotierten Probe (bei tiefer Temperatur) stützen. Das Reagenz bildet mit den Aminprotonen die stärkeren Wasserstoffbrücken und hebt danach die Assoziatbildung auf¹⁵⁾. Die NH-Banden fallen bei 6.45 ppm zusammen (Tab. 1). Gegen äquimolare Mengen Methanol sind die Assoziat stabil, wie es für intermolekulare Verbrückung zu erwarten ist.

Die Stabilisierung der Verbindungen **1a**, **1b** in der Imidazolidin-Form **A** läßt sich also durch Beobachtung der Temperaturabhängigkeit von Methylene- und NH-Resonanzen belegen.

Prinzipiell wäre die Aufspaltung der NH-Signale auch durch Einfrieren der Arylimin-Inversion erklärbar. Diese Interpretation muß ausgeschlossen werden. Im zugänglichen Temperaturbereich (s. Tab. 1) ergaben unsere Messungen an **2a**, **2b**, **5a**, **5b** keine Aufspaltung von Alkyl- oder Aminprotonen. Nach Kessler und Leibfritz¹⁶⁾ liegt die Energiebarriere der Imin-Inversion z. B. bei **5b** in CH_2Cl_2 mit einem Koaleszenzpunkt $T_k < -100^{\circ}\text{C}$ und $\Delta G^0 < 10$ kcal/mol sehr niedrig. Eine *ortho*-Disubstitution am Arylkern und/oder *N*-Alkylgruppen erleichtern die Inversion am Iminstickstoff, da wegen der sterischen Wechselwirkung der Substituenten (s. **G**) die koplanare Konformation behindert ist, so daß sich Aryl- und Fünfringebene gemäß **F** senkrecht zueinander orientieren müssen und dadurch den linearen Übergangszustand der Inversion begünstigen^{17,18,19)}.

¹²⁾ Abb. 1., untere Spur, stellt den Endpunkt einer von $+30$ bis -50°C in Abständen von 10°C durchgeführten Meßreihe dar.

¹³⁾ N. Joop und H. Zimmermann, Z. Elektrochem., Ber. Bunsenges. Physik. Chem. **66**, 541 (1962).

¹⁴⁾ A. F. Casy, PMR-Spectroscopy in Medicinal and Biological Chemistry, S. 399, Academic Press, London und New York 1971.

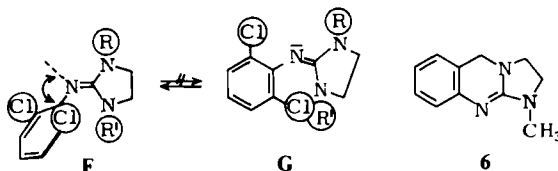
¹⁵⁾ H. Suhr, Anwendungen der Kernmagnetischen Resonanz in der Organischen Chemie, S. 323, Springer, Berlin 1965.

¹⁶⁾ H. Kessler und D. Leibfritz, Liebigs Ann. Chem. **737**, 53 (1970).

¹⁷⁾ H. Kessler und D. Leibfritz, Tetrahedron **25**, 5127 (1969).

¹⁸⁾ H. Kessler und D. Leibfritz, Tetrahedron **26**, 1805 (1970).

¹⁹⁾ H. Kessler, P. F. Bley und D. Leibfritz, Tetrahedron **27**, 1689 (1971).



Stereomodelle zeigen, daß praktisch nur das unsubstituierte **1b** koplanar vorliegen kann. Aus UV-Absorptionsmessungen ergibt sich dafür kein direkter Hinweis, da die langwelligste Bande bei 253.5 nm (CH₃CN) nicht dem konjugierten Phenyl-N-C-Chromophor entspricht, wie er in dem von Jen⁹⁾ untersuchten Chinazolin **6** (λ_{\max} 279 nm) planar enthalten ist.

In den Spektren der Monomethylhomologen **2a**, **2b** in CDCl₃ erscheinen die Methylenprotonen, zentriert bei $\delta = 3.48$ und 3.37 ppm, jeweils als sehr schmales AA'BB'-System mit $\Delta\nu(\text{AB}) = 3$ Hz. Im Vergleich zu den Singulets der Methylenprotonen bei **1a**, **1b** muß diese geringe Nichtäquivalenz allein dem Einfluß der N-CH₃-Gruppe zugeschrieben werden: **2a**, **2b** sollten daher in der Iminoimidazolidin-Form vorliegen. Die weiteren Befunde, und zwar sowohl die Lage des NH-Signals (3.85 bzw. 4.10 ppm, vgl. **1a**, **1b**, Tab. 1) wie auch die Temperaturunabhängigkeit der AA'BB'-Teilspektren bis -70°C , die ein Tautomeriegleichgewicht $\text{A} \rightleftharpoons \text{B}$ (s. Schema 1, **4a**, **D** \leftrightarrow **E**) praktisch ausschließt, sind im Einklang mit dieser Interpretation²⁰⁾.

Im protisch, polaren CD₃OD weisen die AA'BB'-Teilspektren der Methylenprotonen für **2b** ein $\Delta\nu(\text{AB}) = 4$ Hz, für **2a** ein $\Delta\nu(\text{AB}) = 7$ Hz auf. Dies kann einerseits einem stärkeren Solvenseffekt auf **2a** im Vergleich zu **2b** entsprechen. In Übereinstimmung damit läßt sich auch in diesem Lösungsmittel ein Tautomeriegleichgewicht, das im Falle **2a** bei einem merklichen Anteil der Imidazolin-Form zur entsprechend breiten AA'BB'-Aufspaltung führen würde, nicht nachweisen. Die Spektren sind bis -70 bzw. -80°C temperaturunabhängig (s. Tab. 1).

Andererseits wäre ein derartiges AA'BB'-System durchaus mit der reinen Imidazolin-Form im Einklang, da nicht zwingend vorausgesetzt werden darf, daß die Parameter $\Delta\nu(\text{AB})$ bzw. $\nu_0 \cdot \delta/J$ für monomethylierte Imidazoline wie **2a** und dimethylierte Analoga (z. B. **3a**, $\Delta\nu(\text{AB}) = 27$ Hz) gleich sein müssen. Die Interpretation bleibt in diesem Punkt unbefriedigend. Die Methode bleibt ohnehin auf einfache Fälle begrenzt, da größere Substituenten in 1-Position (z. B. Aminoalkyl) die AA'BB'-Auswertung infolge Spektrenüberlagerung erschweren. Die ¹³C-Resonanz (s. 2.) ermöglicht demgegenüber eindeutige Strukturbestimmungen und liefert die Grundlage zur Korrelation von chemischer Verschiebung und Ladungsverteilung, die für künftige Struktur-Wirkungs-Betrachtungen notwendig ist.

2. Kohlenstoff-13-Resonanz

Die ¹³C-Spektren aller Homologen (s. Schema 1) wurden in CDCl₃ und CD₃OD mit der Puls-Fourier-Transform-Technik aufgenommen (s. exp. Teil).

Die ¹³C-chemischen Verschiebungen von C-1, C-2, C-4, C-5 und N-CH₃ für beide Solventien sind in Tab. 2 zusammengefaßt, die in CDCl₃ gemessenen Resonanzen zeigt Abb. 3 in Form schematischer Spektren.

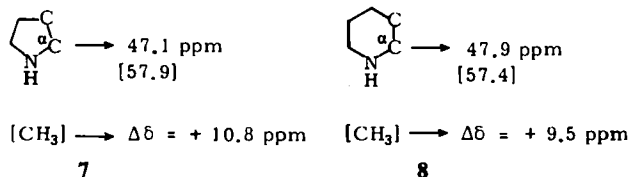
²⁰⁾ Eine -NH-CH₂-Kopplung läßt sich in DMSO nicht nachweisen.

^{13}C -NMR-Daten arylierter Iminoimidazolidine (z. B. **5**) bzw. Aminoimidazoline (**3** oder **4**) sowie anderer Derivate dieser Heterocyclus sind bislang aus der Literatur nicht bekannt. Mit Hilfe geeigneter Zuordnungsmethoden (s. 2.1.) lassen sich die Resonanzen von C-1, C-2, C-4, C-5 (und N-CH₃) im Spektrum sicher bestimmen und die chemischen Verschiebungen ($\delta\text{C-1}$, C-2, C-4, C-5) dem Strukturtyp **5** bzw. **3** oder **4** zuordnen (s. unter 2.2.).

2.1. Zuordnungskriterien

Die Resonanzen der C-2-Kohlenstoffe liegen, wie die Spektrenbeispiele (Abb. 2a–d) zeigen, jeweils bei tiefstem Feld. Die chemischen Verschiebungen C-2: 156–168 ppm (s. Tab. 2) entsprechen der Resonanzlage vergleichbarer C-Atome in Guanidin-Partialstrukturen^{21,22}. Die Linie wurde durch Messung des an C-2 ^{13}C -markierten Grundkörpers **1a** identifiziert²³. Die Resonanz des Arylkohlenstoffs C-1 (Abb. 2) ist durch die Stickstoffsubstitution vom normalen Arylbereich nach tiefem Feld verschoben. Sie ist zusätzlich an dem relativen Hochfeldshift, den *o,o'*-ständige Cl-Atome im Vergleich zu den nicht halogenierten Homologen auf C-1 ausüben, leicht erkennbar (s. Tab. 2). Analog werden C-1 und C-2 bei den Imidazolidinen ohne ^{13}C -Markierung festgelegt. Die Resonanzen der Ringkohlenstoffe C-4 und C-5 können mit Hilfe bekannter Substituenteneffekte zugeordnet werden²⁴. N-Methylierung an cyclischen Aminen wie **7** und **8** induziert beträchtliche Tieffeldverschiebungen für die Resonanzen α -ständiger Kohlenstoffe^{25–28}. Dieser „ α -Effekt“ kann wie erwartet sowohl an methylierten Imidazolidinen als auch an Imidazolidinen beobachtet werden (s. 2.2.).

Die ermittelten Werte $\Delta\delta$ NH/N-CH₃ (s. 2.2.) liegen in der Größenordnung der zitierten Beispiele **7** und **8**.



Der bei **7** und **8** am β -ständigen Kohlenstoff beobachtete Hochfeldshift („ β -Effekt“, $\Delta\delta = 1.1 \text{ ppm}$ ²⁸) wurde an den vorliegenden Ringsystemen ebenfalls festgestellt und betrug maximal -2.3 ppm (s. 2.2.).

²¹) A. Rabaron, M. Koch, M. Plat, J. Peyroux, E. Wenkert und D. W. Cochran, J. Amer. Chem. Soc. **93**, 6270 (1971).

²²) D. Leibfritz, persönliche Mitteilung.

²³) Wir danken Herrn Dr. M. Stiasni, Isotopenlaboratorium der Abt. Biochemie der Fa. C. H. Boehringer Sohn, Ingelheim/Rh., für die Synthese der markierten Substanz.

²⁴) Zur Unterscheidung dieser Linien von N-CH₃-Resonanzen wurden Spektren ohne Protonen-Breitbandentkopplung benutzt (s. exp. Teil).

²⁵) T. Pekk und E. Lippmaa, Eesti NSV Tead-Akad. Toim. Keem Geol. **17**, 291 (1968); s. auch J. B. Stothers, Carbon-13 NMR Spectroscopy, S. 270, 272, Academic Press, N. Y., London 1972.

²⁶) A. J. Jones und M. M. A. Hassan, J. Org. Chem. **37**, 2332 (1972).

²⁷) I. Morishima, K. Okada, T. Yonezawa und K. Goto, J. Amer. Chem. Soc. **93**, 3922 (1971).

²⁸) L. F. Johnson und W. C. Jankowski, Carbon-13-Spectra, S. 270, Wiley Interscience, New York 1972; s. auch G. C. Levy und G. L. Nelson, Carbon-13-Nuclear Magnetic Resonance for Organic Chemists, S. 52, Wiley-Interscience, New York 1972.

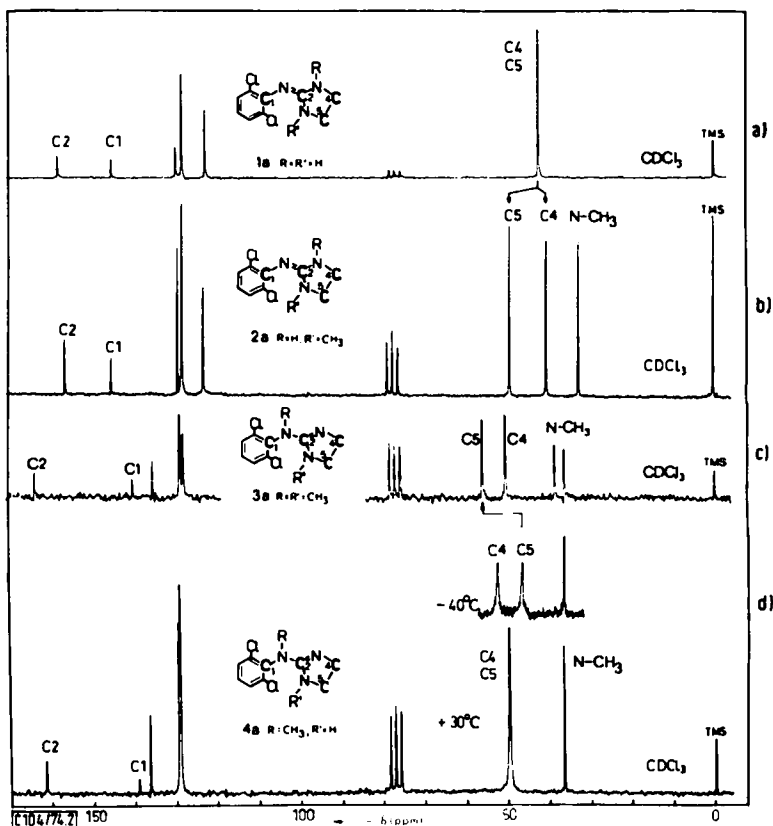


Abb. 2. Puls-Fourier-Transform- ^{13}C -NMR-Spektren von **1a**, **2a**, **3a** und **4a** in CDCl_3 ; 25.2 MHz; 0.75–1.2 M Lösungen; innerer Standard: Tetramethylsilan

Bei Imidazolinen (z. B. **3a**, **4a**) sollte die endocyclische C=N-Gruppe die C-4-Resonanz gegenüber der C-5-Linie in Analogie zu vergleichbaren Cycloalkenen²⁹⁾ tieffeldverschieben. Die $\delta\text{C-4}$ - und $\delta\text{C-5}$ -Werte können jedoch nur dem Tieftemperaturspektrum (Abb. 2, -40°C) entnommen werden, da zur Fixierung der C=N-Bindung die endocyclische Prototropie eingefroren werden muß (vgl. unter 1.1.).

2.2. Ergebnisse

Wie aus den Daten der Tab. 2 (Messungen in CDCl_3) sowie Abb. 3 hervorgeht, absorbieren die C-2-Kerne der Homologen **1a**, **1b**, **2a**, **2b**, **5a** und **5b** im Bereich von 155–159 ppm. Sie sind gegenüber den C-2-Kohlenstoffen der Imidazoline **3a**, **3b**, **4a** und **4b**, deren Resonanzen bei tieferem Feld von 162–166 ppm erscheinen, deutlich stärker abgeschirmt. Diesen C-2-Kohlenstoffen ist daher die höhere Ladungsdichte zuzuschreiben. Innerhalb der Reihe ist, bezogen auf die Grundkörper **1a**, **1b**, ein negativer, hochfeldverschiebender „ α -Effekt“ auf C-2 durch N-Methylgruppen (**2a**, **2b**, **5a**, **5b**) deutlich ablesbar, während in den ringmethylierten Homologen **3a**, **3b** die C-2-Linie gegenüber **4a**, **4b** tieffeldverschoben ist.

²⁹⁾ R. G. Parker und J. D. Roberts, J. Amer. Chem. Soc. **92**, 743 (1970).

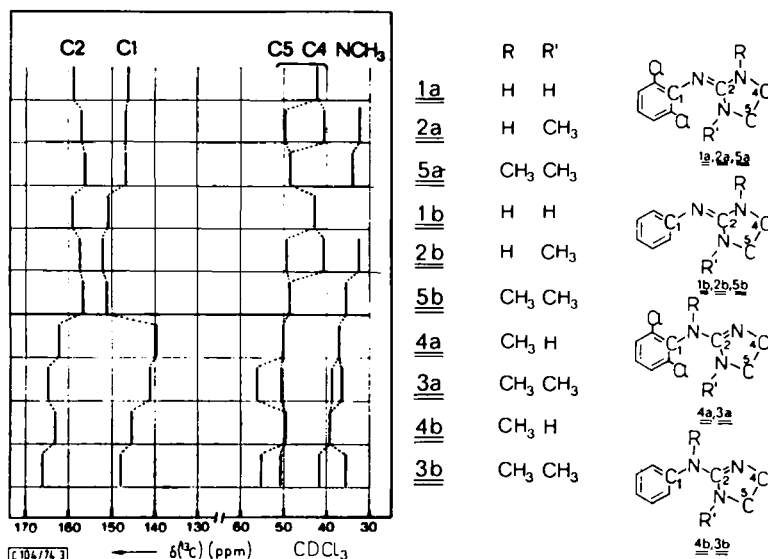


Abb. 3. Korrelationsschema der ^{13}C -Resonanzen C-1, C-2, C-4, C-5 und N- CH_3 der Verbindungen **1a–5a**, **1b–5b**

Vergleicht man die Resonanzen der C-1-Kohlenstoffe der beiden Substanzreihen miteinander, so ist für diese Kerne in der Gruppe **1a**, **1b**, **2a**, **2b**, **5a**, **5b** eine gleichmäßig geringere Abschirmung gegenüber den Imidazolidinen erkennbar. (Der *ortho*-Dichlor-Effekt auf C-1 (s. **1a**, **2a**, **5a**) beträgt hier maximal -5.40 ppm, bei den Imidazolidinen -6.52 ppm.)

Auf Grund der engen Korrelation der C-1/C-2-Resonanzen von **1a**, **1b**, **2a**, **2b** untereinander und mit $\delta\text{C-1/C-2}$ der Referenzsubstanzen **5a**, **5b**, muß ihnen die $\text{C}^1-\text{N}=\text{C}^2$ -Struktur zugeordnet werden.

Die systematische Unterscheidung der Homologen mit exocyclischer Iminofunktion (**1a**, **1b**, **2a**, **2b**, **5a**, **5b**) von den Imidazolidinen, die die $\text{C}^1-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{C}^2$ -Gruppierung enthalten, kommt in Abb. 3 anhand der zueinander komplementären chemischen Verschiebungen der C-1/C-2-Linien klar zum Ausdruck. Die charakteristischen Verschiebungsdifferenzen zwischen $\delta\text{C-1}$ und $\delta\text{C-2}$ vergleichbarer Isomerenpaare lassen sich durch $\Delta\delta -\text{N}=\text{NCH}_3$ -Werte veranschaulichen (Tab. 3).

Tab. 3. Charakteristische Verschiebungsdifferenzen zwischen $\delta\text{C-1}$ und $\delta\text{C-2}$ vergleichbarer Isomerenpaare (ppm)

(c)	(d)	$\Delta\delta$ c/d C-1	$\Delta\delta$ c/d C-2
$\text{C}^1-\text{N}=\text{C}^2$	$\text{C}^1-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{C}^2$		
2a	4a	-7.65	$+5.35$
2b	4b	-6.35	$+5.95$
5a	3a	-5.22	$+8.62$
5b	3b	-3.30	$+9.50$

Eine ebenso eindeutige Korrelation der chemischen Verschiebungen ergibt sich für die Imidazolidin- und Imidazolin-Ringstruktur auf Grund der C-4- und C-5-Resonanzen. Die Linie der beiden äquivalenten Ringkohlenstoffe des Grundkörpers **1a** (s. Abb. 2 und 3) wird beim Übergang zum *N*-methylierten **2a** durch den positiven α -Effekt auf C-5 (vgl. 7, 8) und den kleineren negativen β -Effekt auf C-4 aufgespalten.

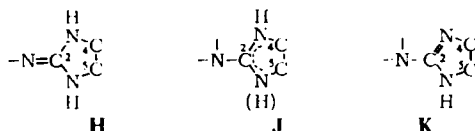
Beim Übergang zu dem symmetrischen Dimethylhomologen **5a** ergibt sich die Resonanzlage der koinzidierenden C-4/C-5-Linien folgerichtig aus dem Verschiebungsbeitrag des α - und β -Effekts der zweiten Methylgruppe in 3-Position auf die beiden Ringkohlenstoffe. Die C-4/C-5-Linien der Homologen **1b**, **2b** und **5b** entsprechen vollständig diesem Schema. Die chemischen Verschiebungen der Resonanzen von vergleichbaren Homologen stimmen nahezu überein.

Aus α - und β -Effekt resultieren bei den Monomethylverbindungen **2a** und **2b** Nichtäquivalenzen ($\Delta\delta$ C-4/C-5) von 9.23 und 8.92 ppm (Tab. 4).

Tab. 4. Charakteristische Verschiebungsdifferenzen zwischen δ C-4 und δ C-5 vergleichbarer Isomerenpaare (ppm)

Imidazolidine	α -Effekt $\Delta\delta_{\text{NH}/\text{N}-\text{CH}_3}$	β -Effekt $\Delta\delta_{\text{NH}/\text{N}-\text{CH}_3}$
1a/2a	+ 7.43 (C-5)	- 1.80 (C-4)
1b/2b	+ 6.60	- 2.32
2a/5a	+ 8.04 (C-4)	- 1.19 (C-5)
2b/5b	+ 8.34	- 0.58

Der Einfluß der C=N-Funktion der Imidazoline auf die chemische Verschiebung der C-4, C-5-Resonanzen läßt sich an **4a** veranschaulichen. Die leicht verlaufende endocyclische Prototropie (s. 1.1.) führt bei Normaltemperatur infolge der im Zeitmittel delokalisierten C=N-Bindung zu symmetrischer Ladungsverteilung am Fünfring, so daß die C-4- und C-5-Resonanzen bei 50.08 ppm koinzidieren (Abb. 2d). Das bedeutet gegenüber den Resonanzen NH-substituierter C-4/C-5-Kohlenstoffe (H) eine Tieffeldverschiebung von 7.72 ppm. Durch Einfrieren der Prototropie (Abb. 2d, -40°C) läßt sich die Linie in die C-4- und C-5-Resonanzen auftrennen und der jeweilige Verschiebungsbeitrag für C-4 und C-5 explizit angeben. Die $\Delta\delta$ -Werte machen die Unterscheidung der nicht alkylierten Ringsysteme H, J und K deutlich; für **1a**, **1b** ist die Imidazolidin-Struktur zutreffend (Tab. 5).



Die für **4a** in der fixierten Imidazolin-Struktur **K** getroffene Zuordnung der C-4-Resonanz zur Tieffeldlinie (Abb. 2d), entsprechend einer stärkeren Entschirmung des C-4-Kohlenstoffs durch die benachbarte C=N-Funktion, wird durch die Korrelation mit den C-4, C-5-Linien im Spektrum des Dimethylhomologen **3a** (Abb. 2c) bestätigt. Die Einführung der Methylgruppe in die 1-Position bewirkt analog zum α - und β -Effekt bei **2a/2b** (Abb. 2b und 3) für das α -ständige C-5 die Tieffeldverschiebung und

Tab. 5. Charakteristische Verschiebungsdifferenzen zwischen δ C-4 und δ C-5 vergleichbarer Isomerenpaare (ppm)

	$\Delta\delta_{\text{NH/C}=\text{N C-4, C-5}}$	$\Delta\delta_{\text{NH/C}=\text{N C-4}}$	$\Delta\delta_{\text{NH/C}=\text{N C-5}}$
1a/4a	+7.72	-10.62	+4.47
1b/2b³⁰⁾	+6.63	-10.20	+4.05

für das β -ständige C-4 die kleinere Hochfeldverschiebung (Abb. 2c,d). Es ergeben sich, verglichen mit den Imidazolidinen, $\Delta\delta$ -Werte gleicher Größenordnung für beide Effekte (Tab. 6).

Tab. 6. Charakteristische Verschiebungsdifferenzen zwischen δ C-4 und δ C-5 vergleichbarer Isomerenpaare (ppm)

Imidazoline	α -Effekt $\Delta\delta_{\text{NH/NCH}_3}$ C-5	β -Effekt $\Delta\delta_{\text{NH/NCH}_3}$ C-4
4a/3a	+9.53	-2.18
4b/3b³⁰⁾	+8.83	-1.77

Die Homologen **3b** und **4b** verhalten sich, wie aus dem Korrelationsschema (Abb. 3) hervorgeht, vollständig analog **3a** und **4a**. Unterschiede in der Lage der N-CH₃-Resonanzen resultieren aus der jeweiligen Substitution am Brücken- bzw. Ringstickstoff³¹⁾.

Die Methylenkohlenstoff-Resonanzen (δ C-4/C-5) weisen demnach für die Imidazolidin- und die Imidazolin-Ringstruktur jeweils charakteristische chemische Verschiebungen auf und machen diese dadurch eindeutig unterscheidbar. Da die Differenzierung der C¹-N=C²- und C¹-N(CH₃)-C²-Gruppierung, wie eingangs aufgezeigt, durch die C-1- und C-2-Resonanzen gegeben ist, läßt sich die Zuordnung zum 2-Iminoimidazolidin- oder 2-Aminoimidazolin-Typ anhand der vier Parameter δ C-1, δ C-2, δ C-4 und δ C-5 zweifelsfrei durchführen.

Nach diesen Kriterien liegen die aus pharmakologischen Gründen bevorzugt interessierenden Basen **1a**, **2a**, **1b**, **2b** (vgl. l.c.³⁾ Clonidin = **1a**·HCl) in Übereinstimmung mit den Resultaten der Protonenresonanz eindeutig in der 2-Iminoimidazolidin-Form (A) vor (s. Schema 1). Eine Tautomerisierung zur 2-Aminoimidazolin-Form (B) ist im Rahmen der experimentell zugänglichen Bedingungen nicht nachweisbar. Die Messungen in [D₄]Methanol führen zum gleichen Ergebnis; geringe Verschiebungen einzelner Signale in diesem Lösungsmittel sind aus Tab. 2 ersichtlich.

Die hier behandelten Iminoimidazolidine und Aminoimidazoline weisen beachtliche Basizitätsunterschiede auf (vgl. l.c.⁵⁾). Die gemessenen pK_a-Werte sind auf Grund der guten Übereinstimmung jeweils innerhalb der einzelnen Gruppen im Einklang mit den Kernresonanzresultaten (Tab. 7).

³⁰⁾ **4b** läßt sich aus Löslichkeitsgründen nur bis zum Koaleszenzpunkt, angezeigt durch eine breite ¹³C-Bande bei -40°C, abkühlen. Wir haben daher die Werte δ C-4 und δ C-5 analog der Linienaufspaltung von **4a** angenommen und daraus die $\Delta\delta$ -Beträge berechnet.

Das halogenfreie **4b** isomerisiert deutlich leichter als **4a**. Die Messung in CD₃OD demonstriert dies ebenfalls: während **4a** mühelos die Linienaufspaltung bei -40°C ergibt, ist bei **4b** bis -40°C keine Änderung der C-4/C-5-Resonanzen beobachtbar (s. Tab. 2).

³¹⁾ Eine Reihe homologer Dialkylverbindungen wird in einer späteren Arbeit behandelt.

Tab. 7. pK_a -Werte der Iminoimidazolidine und Aminoimidazoline

	pK_a	pK_a
Iminoimidazolidine	1a 8.2	1b 10.2
	2a 7.6	2b 9.8
	5a 7.6	5b 9.8
Aminoimidazoline	3a 10.6	3b 11.5
	4a 10.4	4b 11.3

Unter Verwendung dieser Werte läßt sich nach Rechenmethoden von *Mason*³²⁾ bzw. *Katritzky*³³⁾ das überwiegende Vorliegen der 2-Iminoimidazolidin-Form bestätigen. Weitere Studien zum Zweck der Korrelation der ¹³C-chemischen Verschiebungen mit gerechneten Gesamtladungsdichten³⁴⁾ sowie mit pharmakologischen Parametern sind im Gange.

Herrn Dr. *Deckers* danken wir für sein Interesse und die Förderung dieser Arbeit. Herrn Dr. *D. Leibfritz*, Organisch-Chemisches Institut der Universität Frankfurt/Main, sind wir für anregende Diskussionen sehr verbunden. Herrn *W. Pryss* danken wir für die qualifizierten Kernresonanzmessungen, den Herren *A. Reiner* und *G. Giesler* für ihre engagierte Mitarbeit bei den zahlreichen Synthesen.

Experimenteller Teil

Die Protonenresonanzmessungen wurden mit dem Gerät Varian XL-100-15 (100 MHz) in 5-mm-Röhrchen bei den in Tab. 1 angegebenen Temperaturen durchgeführt. Dabei war die Probenkonzentration 1.0 bzw. 1.2 M.

Für die Puls-Fourier-¹³C-Messungen (Meßfrequenz 25.2 MHz) wurde das gleiche Gerät verwendet, ausgestattet mit der Pulseinheit Varian VFT-100 und einem Varian 620/L (16K) Rechner. Für die protonen-rauschentkoppelten Spektren (Entkoppler Varian-Gyrocode, Bandbreite 2 kHz) wurden in der Regel 3000–5000 Interferogramme auf 8 K gespeichert. Dies ergab bei dem benutzten Frequenzbereich von 5120 Hz 1.25 Hz pro 1 Datenpunkt für die transformierten Spektren. Die Pulslänge betrug 80 μ s, die Acquisitionszeit 0.8 s. Die Messung der 0.75–1.2 M Lösungen wurde bei den in Tab. 2 angegebenen Temperaturen im 12-mm-Röhrchen durchgeführt. Zur internen Feld-Frequenz-Stabilisierung (Lock) diente die Deuteriumresonanz des Lösungsmittels. Für die vollständig unentkoppelten Spektren zur Bestimmung von *J* (¹³C-¹H) wurden ca. 60000 Interferogramme addiert.

Die Elementaranalysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium der Fa. C. H. Bohringer Sohn, Ingelheim, durchgeführt. Die Schmelzpunkte wurden im Apparat nach Dr. Tottoli (Fa. Büchi, Flawil, Schweiz) bestimmt und sind nicht korrigiert. Die pK_a -Werte wurden potentiometrisch bestimmt³⁵⁾.

*Substanzen*³⁶⁾ (s. auch Lit.^{5,10)})

2-(2,6-Dichlorphenylimino)imidazolidin (**1a**): 363.0 g (1 mol) *N*-(2,6-Dichlorphenyl)-*S*-methylthiuronium-jodid werden mit 90 g Äthylendiamin im Ölbad unter Rühren während

³²⁾ S. F. *Mason*, J. Chem. Soc. **1958**, 674.

³³⁾ A. R. *Katritzky*, in „Lectures in Heterocyclic Chemistry“ 1, S. S–39 (Erg.-Bd. zu J. Heterocycl. Chem. **9**, 1972, Herausg.: R. N. *Castle* und E. F. *Elslager*).

³⁴⁾ J. A. *Pople* und D. L. *Beveridge*, Approximate Molecular Orbital Theory, S. 163, McGraw Hill, New York 1970.

³⁵⁾ E. *Mutschler*, H. *Scherf* und O. *Wassermann*, Arzneim. Forsch. **17**, 833 (1967).

³⁶⁾ Die Substanzen **1b**–**5b** wurden in Anlehnung an die für **1a**–**5a** gültigen Vorschriften synthetisiert.

30 min auf 170°C erhitzt. Bei 120°C beginnt die Entwicklung von Methylmercaptan und Ammoniak, bei 170°C wird noch 30 min gerührt und anschließend die Reste der gasförmigen Reaktionsprodukte i. Vak. abgezogen. Das Reaktionsgut wird dann bei 60–80°C in 3 Liter 0.3 N HCl aufgenommen. Nach Zugabe von 500 ml 5 N NaOH scheidet sich die Base ölig ab. Durch Eiskühlung und Digerieren mit Petroläther (40–80°C) erhält man die Verbindung kristallin, sie ist nach dem Absaugen und Waschen mit Wasser und Petroläther und nach Umkristallisieren aus Benzol rein. Ausb. 108.0 g (47%), Schmp. 141–142°C.

$C_9H_9Cl_2N_3$ (230.1) Ber. C 46.98 H 3.94 Cl 30.82 N 18.26

Gef. C 46.62 H 3.87 Cl 30.58 N 18.16

2-(2,6-Dichlorphenylimino)-1-methylimidazolidin (**2a**): 18.1 g (0.05 mol) *N*-(2,6-Dichlorphenyl)-*S*-methylthiuronium-chlorid werden mit 5.6 g *N*-Methyläthylendiamin 30 min bei 160°C im Ölbad unter Rühren erhitzt. Hierauf wird i. Vak. zur Trockne eingeengt und der Rückstand in verd. Salzsäure aufgenommen. Man filtriert vom Ungelösten ab und versetzt mit 5 N NaOH. Die zunächst ölige, nach kurzer Zeit kristalline Base wird in Chloroform gelöst und mit Aktivkohle behandelt. Nach Abfiltrieren, Entfernen des Lösungsmittels und Digerieren mit Petroläther erhält man die Verbindung rein. Ausb. 1.6 g (13.1%), Schmp. 88–89°C.

$C_{10}H_{11}Cl_2N_3$ (244.1) Ber. C 49.20 H 4.54 Cl 29.05 N 17.21

Gef. C 49.14 H 4.53 Cl 29.13 N 17.01

2-[(*N*-(2,6-Dichlorphenyl)-*N*-methylamino)-1-methyl-2-imidazolin (**3a**): 57.0 g (0.2 mol) *N*-(2,6-Dichlorphenyl)-*N,S*-dimethylthiuronium-chlorid werden mit 14.9 g (0.2 mol) *N*-Methyläthylendiamin bei 160°C im Ölbad 30 min gerührt. Nach Erkalten wird in Methanol gelöst, mit Aktivkohle gereinigt und mit 50proz. KOH alkalisch gemacht. Das abgeschiedene Öl wird in Äther aufgenommen und mit Drierite getrocknet. Nach Abziehen des Äthers wird der Rückstand an Al_2O_3 (neutral) mit Chloroform chromatographiert. Die reinen Fraktionen werden gesammelt und eingeengt. Ausb. 4.3 g (8.3%), Schmp. 92–94°C.

$C_{11}H_{13}Cl_2N_3$ (258.1) Ber. C 51.18 H 5.09 Cl 27.48 N 16.29

Gef. C 50.98 H 5.18 Cl 27.70 N 16.43

2-[*N*-(2,6-Dichlorphenyl)-*N*-methylamino]-2-imidazolin (**4a**): 5.75 g (0.025 mol) **1a** werden mit 4.45 g CH_3J und 4 g wasserfreiem Natriumcarbonat in 40 ml Methanol 3 h unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Nach Einengen i. Vak. wird der Rückstand in verd. Salzsäure gelöst und mehrfach mit Äther extrahiert. Danach wird durch Zugabe von 2 N NaOH bei aufsteigendem pH-Wert fraktioniert mit Äther extrahiert. Die DC-einheitlichen Ätherfraktionen werden vereinigt, über Drierite getrocknet und eingeengt. Die ölige Base kristallisiert nach einiger Zeit aus. Ausb. 4.85 g (79.5%), Schmp. 106–108°C.

$C_{10}H_{11}Cl_2N_3$ (244.1) Ber. C 49.20 H 4.54 Cl 29.05 N 17.21

Gef. C 49.11 H 4.44 Cl 29.14 N 17.21

2-(2,6-Dichlorphenylimino)-1,3-dimethylimidazolidin (**5a**): 12.15 g (0.05 mol) 2,6-Dichlorphenylisocyaniddichlorid, in 50 ml absol. Äther gelöst, werden während 20 min bei 5–10°C in eine Lösung von 22.0 g *N,N'*-Dimethyläthylendiamin in 75 ml absol. Äther unter Rühren eingetropfelt. Dabei scheidet sich ein weißes Kristallisat aus. Man läßt 3 h bei Raumtemp. nachrühren und versetzt mit 2 N HCl bis zur klaren Lösung. Die Ätherphase wird abgetrennt und die salzsaure Lösung mit Äther nachextrahiert. Nach dem Alkalisieren der salzsauren Lösung mit 5 N NaOH scheidet sich die Base zunächst ölig ab, sie kristallisiert nach einiger Zeit, wird abgesaugt, mit Wasser und Petroläther gewaschen und i. Vak. getrocknet. Ausb. 8.0 g (62.0%), Schmp. 81–83°C.

$C_{11}H_{13}Cl_2N_3$ (258.1) Ber. C 51.18 H 5.08 Cl 27.48 N 16.28

Gef. C 51.40 H 4.88 Cl 27.72 N 16.48

[104/74]