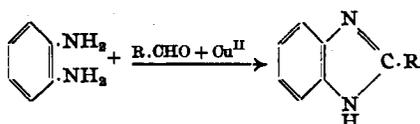


388. Rudolf Weidenhagen und Ursula Weeden: Über neue Imidazoloverbindungen der heterocyclischen Reihe (VII. Mittell. *) über Imidazole).

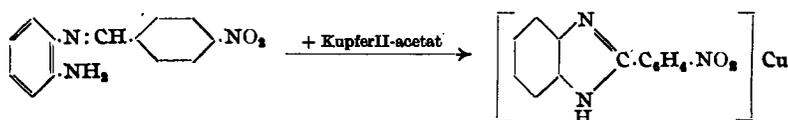
[Aus d. Biochem. Abteil. d. Instituts für Zuckerindustrie, Landwirtschaftl. Fakultät d. Universität Berlin.]

(Eingegangen am 12. Oktober 1938.)

Vor einiger Zeit wurde eine Synthese von Benzimidazolderivaten beschrieben¹⁾, die darauf beruht, daß man *o*-Phenylendiamin mit KupferII-Salzen in Gegenwart eines aliphatischen, aromatischen oder heterocyclischen Aldehyds erwärmt. Die bei der Reaktion gebildeten 2-Substitutionsprodukte des Benzimidazols werden als unlösliche Kupfer I-Komplexe abgeschieden, aus denen die metallfreien Verbindungen nach den üblichen Verfahren leicht zu gewinnen sind.



Für den Mechanismus des Reaktionsverlaufs wurden seinerzeit verschiedene Möglichkeiten erörtert. Inzwischen hat sich herausgestellt, daß offenbar zuerst die Schiffsche Base entsteht, welche nachträglich zur Imidazoloverbindung oxydiert wird²⁾. Erhitzt man nämlich Mono-*p*-nitrobenzyliden-*o*-phenylendiamin in alkoholischer Lösung mit KupferII-acetat, so scheidet sich der gleiche Kupferkomplex des 2-*p*-Nitrophenyl-benzimidazols ab, der auch bei direkter Behandlung von *o*-Phenylendiamin mit KupferII-acetat in Gegenwart von *p*-Nitrobenzaldehyd entsteht.



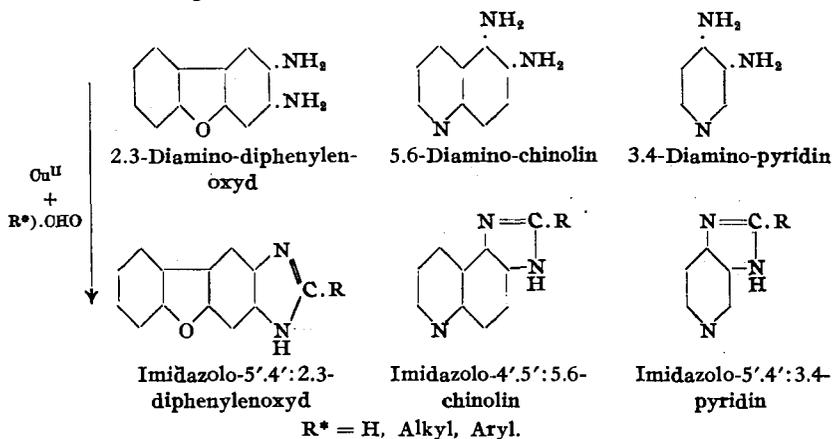
Die neue Reaktion war bisher nur an *o*-Diaminen der Benzol- und Naphthalinreihe geprüft worden. Die vorliegende Untersuchung berichtet über ihre Ausdehnung auf *o*-Diamine von Heterocyclen. Als solche kamen 2,3-Diamino-diphenylenoxyd, 5,6-Diamino-chinolin und 3,4-Diamino-pyridin zur Anwendung. Es wurde absichtlich in dieser Reihenfolge vorgegangen, da Störungen des Reaktionsverlaufs durch das Heteroatom in steigendem Maße zum Pyridin hin zu erwarten waren. Die experimentellen Befunde haben dies bestätigt. *o*-Diaminodiphenylenoxyd verhält sich noch vollständig wie *o*-Phenylendiamin; der eingebaute Furanring macht sich praktisch nicht bemerkbar. Beim *o*-Diamino-chinolin, bei dem sich die beiden Aminogruppen noch im Benzolring des Chinolins befinden, besitzen die Kupfersalze der Imidazoloverbindungen bereits gallertartige Beschaffenheit und können nicht mehr durch Filtrieren, sondern nur noch durch Zentrifu-

*) VI. Mittell.: Weidenhagen u. Wegner, B. 71, 2124 [1938].

1) Weidenhagen, B. 69, 2263 [1936].

2) Vergl. O. Fischer, B. 25, 2826 [1892]; Nithack, Dissertat. Berlin 1905.

gieren von der Lösung getrennt werden. Beim *o*-Diamino-pyridin stehen die *o*-ständigen Aminogruppen direkt im heterocyclischen Ring. Hier ist die Umsetzung zum Kupferkomplex des einfachen Imidazolopyridins erst durch längeres Kochen und bei den 2-Substitutionsprodukten nur noch durch Erhitzen im Bombenrohr auf 130—150° zu erreichen. Diese Erscheinung hängt offenbar damit zusammen, daß das 3,4-Diamino-pyridin bei niedriger Temperatur hauptsächlich in Form des tautomeren 3-Amino-4-pyridon-imids³⁾ vorliegt, welches nicht in dem gewünschten Sinn zu reagieren vermag. Hierfür spricht auch, daß bei der klassischen Umsetzung zur Imidazoloverbindung durch Kochen mit Ameisensäure oder Eisessig nur das Monoformyl- (Vers. 15) bzw. das Monoacetyl-Derivat (Vers. 16) zu fassen waren, die demnach wohl als die 3-Acylamino-Verbindungen des 3,4-Diamino-pyridins aufzufassen sind. Das 5,6-Diamino-chinolin lieferte unter den gleichen Bedingungen glatt die entsprechenden Imidazolochinoline (Vers. 8 und 9). Bei Berücksichtigung dieser Erfahrungen geben aber die drei untersuchten heterocyclischen *o*-Diamine nach der „Kupfermethode“ in guter Ausbeute die entsprechenden Imidazoloverbindungen:

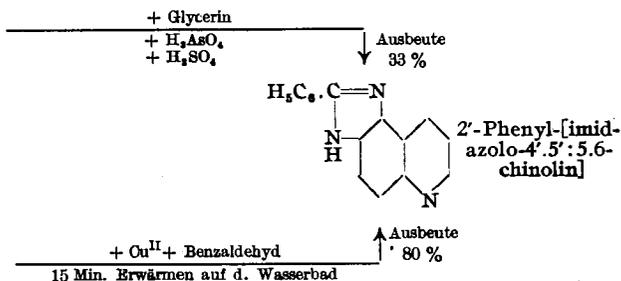
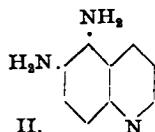
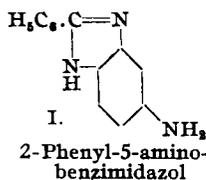


Der wesentliche Vorteil der neuen Synthese liegt in der Tatsache, daß der empfindliche Imidazolring zuletzt geschlossen und durch entsprechende Wahl der Aldehydkomponente gleichzeitig auch der Substituent in der 2-Stellung des Imidazolringes mit eingeführt wird.

Das Imidazolo-5'.4':2,3-diphenylenoxyd sowie das Imidazolo-5'.4':3,4-pyridin und deren Abkömmlinge sind, soweit wir erkennen konnten, bisher in der Literatur nicht beschrieben worden. Vom Imidazolo-4'.5':5,6-chinolin ist auf anderem Wege von Fries⁴⁾ das 2'-Phenyl-Derivat dargestellt worden. Hier zeigt sich besonders der oben erwähnte Vorteil unseres Verfahrens. Während Fries, ausgehend vom 5-Amino-2-phenyl-benzimidazol (I), durch eine Skraupsche Synthese den Pyridinring zuletzt schließt und 33% Ausbeute an 2'-Phenyl-[imidazolo-4'.5':5,6-chinolin] erzielt, erhalten wir, ausgehend vom 5,6-Diamino-chinolin (II) mittels der „Kupfermethode“ 80% an diesem Körper (Vers. 12):

³⁾ Vergl. Tschitschibabin u. Ossetrowa, B. 58, 1708 [1925].

⁴⁾ A. 454, 212 [1927].



Auf die sehr umständliche Darstellung des 1'.2'-Diphenyl-Derivates des Imidazo-5'.4':2,3-chinolins durch Narang und Ray⁵⁾, ebenso auf die Bereitung des 2'-Methyl-[imidazo-5'.4':2,3-pyridins] durch Tschitschibabin und Kirssanow⁶⁾ als Einzelsynthesen sei in diesem Zusammenhang nur verwiesen. Auch die wieder von Tschitschibabin und Mitarbeitern⁷⁾ erstmals hergestellten Pyrimidazole und die Chinimidazole⁸⁾ sollen hier nicht näher besprochen werden. In diesen bicyclischen Verbindungen gehört das Stickstoffatom des Pyridinringes auch dem Imidazolkern an, so daß die von uns beabsichtigte Addition des Stickstoffs der beiden Heterocyclen hier nicht vorhanden ist. Wie weit die in der Literatur beschriebenen kondensierten Ringsysteme aus Imidazol und anderen als den bisher von uns geprüften Heterocyclen [Imidazolthiazol⁹⁾, Imidazo-isopiperidin¹⁰⁾, Imidazo-chinaldin¹¹⁾, Purine usw.¹²⁾] durch das Kupferverfahren leichter zugänglich gemacht werden können, soll einer neuen Untersuchung vorbehalten bleiben.

Die neu dargestellten Imidazoloverbindungen zeigten nach Löslichkeit und Verhalten die erwarteten Eigenschaften. Das tetracyclische Imidazolodiphenylenoxyd ist ein außerordentlich stabiles Gebilde, dessen Derivate mit zunehmender Größe der 2-Substituenten eine vermehrte Unlöslichkeit sowohl als freie Base als auch als Hydrochlorid zeigten, die sie freilich für eine pharmakologische Auswertung nicht sehr geeignet erscheinen lassen. Dagegen zeigen das tricyclische Imidazolochinolin und besonders das bicyclische Imidazolopyridin äußerst günstige Löslichkeitseigenschaften, so daß ihre pharmakologische Prüfung in Angriff genommen werden konnte¹³⁾.

Die verhältnismäßig große Stabilität unserer heterocyclischen Imidazoloverbindungen drückt sich auch in ihrem Verhalten bei der Bambergerschen

⁵⁾ Journ. chem. Soc. London 1931, 976.

⁶⁾ B. 60, 773 [1927].

⁷⁾ B. 58, 1704 [1925]; 59, 2048 [1926]; 64, 2842 [1931]; vergl. auch Bremer, A. 521, 286 [1936]; Matwejew, C. 1938 I, 1125.

⁸⁾ Ing, Journ. chem. Soc. London 1931, 2203.

⁹⁾ Kondo u. Nagasawa, C. 1938 II, 859; Ochiai, B. 69, 1650 [1936].

¹⁰⁾ Wellisch, Biochem. Ztschr. 49, 173 [1913]; Fränkel u. Zeimer, Biochem. Ztschr. 110, 234 [1920].

¹¹⁾ Backeberg u. Friedmann, Journ. chem. Soc. London 1938, 972 u. 1083.

¹²⁾ Hier sei auch auf kompliziertere heterocyclische Systeme mit eingebautem Imidazolring verwiesen, z. B. Balaban u. King, Journ. chem. Soc. London 127, 2704 [1925] (Imidazolobenztriazin), Crippa u. Perroncito, Gazz. chim. Ital. 65, 1067 [1935, XIII] (Benzopyrimidazole); vergl. auch Dtsch. Reichs-Pat. 641 598.

¹³⁾ Der I.-G. Farbenindustrie A.-G., Werk Elberfeld, haben wir für die Ausführung solcher Prüfungen, ebenso für die Unterstützung mit Chemikalien aufrichtig zu danken.

Reaktion¹⁴⁾ aus. Sowohl Imidazolo-diphenylenoxyd als auch Imidazolo-chinolin geben mit Benzoylchlorid und Natronlauge nur das 1'-Benzoyl-Derivat (Vers. 1a und 8a), das man auch bei Einwirkung von Benzoylchlorid in Gegenwart von Pyridin erhält; Anzeichen für eine Ringsprengung ließen sich nicht beobachten. Beim Imidazolopyridin waren nur ölige oder stark verunreinigte Produkte entstanden, die nicht einwandfrei identifiziert werden konnten. Bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat wurde bei allen drei Heterocyclen keine Imidazoldicarbonsäure gefunden, weil offenbar die Oxydation im Gegensatz zum Benzimidazol¹⁵⁾ unter Zerstörung des Imidazolringes verläuft.

Wie anfangs betont wurde, vollzieht sich die Imidazolbildung unter Oxydation der primär gebildeten Schiffschen Base. Von diesem Befund wurde mehrfach Gebrauch gemacht. In manchen Fällen ist es zweckmäßig, die Schiffsche Base zu isolieren und die nachfolgende Oxydation mit Kupferacetat als getrennte Operation in alkoholischer Lösung durchzuführen. Wir haben auf diese Weise das 2'-*p*-Nitrophenyl-[imidazolo-4'.5':5.6-chinolin] (Vers. 13b) aus dem Mono-*p*-nitrobenzyliden-diaminochinolin (Vers. 13a) und das 2'-Styryl-[imidazolo-4'.5':5.6-chinolin] (Vers. 14b) aus dem Mono-cinnamyliden-diaminochinolin (Vers. 14a) bereitet. Eine Anomalie tritt bei dem Versuch auf, in der Reihe des Imidazolopyridins das 2'-*p*-Nitrophenyl-Derivat auf dem gleichen Wege aus der Schiffschen Base (Vers. 22a) herzustellen: Bei der Oxydation des Mono-*p*-nitrobenzyliden-diaminopyridins mit Kupferacetat, die wie bei der „normalen“ Reaktion in der Pyridinreihe im Bombenrohr erfolgen muß, wird die Nitrogruppe reduziert, so daß man in verhältnismäßig guter Ausbeute das 2'-*p*-Aminophenyl-[imidazolo-5'.4':3.4-pyridin] isoliert (Vers. 22b). Die Aminogruppe läßt sich durch Diazotieren und Kuppeln nachweisen; ebenso kann man sich von der Unversehrtheit des Imidazolringes überzeugen. Worauf die Reduktion trotz Gegenwart von Kupferacetat zurückzuführen ist, haben wir bisher nicht aufklären können.

Die Arbeit wird fortgesetzt.

Anmerkung: Die von Sircar und Pal¹⁶⁾ durch Erhitzen von 2.3-Diaminochinoxalin mit aromatischen Aldehyden erhaltenen Imidazolo-chinoxaline haben wir mittels der „Kupfermethode“ bisher nicht darstellen können. Wir vermuten, daß die von den indischen Autoren beschriebenen Verbindungen gar keine Imidazoloderivate des Chinoxalins, sondern die entsprechenden Schiffschen Basen sind (starke Farbe, Löslichkeitsverhältnisse!). Die von uns aus 2.3-Diamino-chinoxalin und *p*-Nitrobenzaldehyd bereitete Schiffsche Base stimmt in Farbe und Verhalten mit dem angeblichen Imidazoloderivat von Sircar und Pal überein. Wir kommen hierauf in einer späteren Arbeit zurück.

Beschreibung der Versuche.

I) Imidazolo-5'.4':2.3-diphenylenoxyd und Derivate.

2.3-Diamino-diphenylenoxyd¹⁷⁾: Als Ausgangsmaterial diente das käufliche Diphenylenoxyd, das, in Eisessig gelöst, in die Mononitro-Verbindung übergeführt wurde. Das hieraus mit Zinn und Salzsäure erhaltene Aminodiphenylenoxyd wurde nach erfolgter Acetylierung zum zweitenmal nitriert, wobei wiederum Eisessig als Lö-

¹⁴⁾ Bamberger u. Berlé, A. **273**, 343 [1892].

¹⁵⁾ Bamberger u. Berlé, A. **273**, 311 [1892].

¹⁶⁾ Journ. Indian chem. Soc. **9**, 527 [1932] (C. **1933** I, 1947).

¹⁷⁾ Borsche u. Bothe, B. **41**, 1940 [1908]; Borsche u. Schacke, B. **56**, 2498 [1923].

sungsmittel diene. Nach Abspaltung der Acetylgruppe durch Einwirkung von alkohol. Salzsäure wurde das erhaltene 2-Amino-3-nitro-diphenylenoxyd mit Zinn und Salzsäure zum 2.3-Diamino-diphenylenoxyd reduziert. Die aus Alkohol umkrystallisierte Verbindung zeigte den Schmp. von 158°.

1) Imidazolo-5'.4':2.3-diphenylenoxyd.

Eine Lösung von 6 g 2.3-Diamino-diphenylenoxyd in 120 ccm Methylalkohol wird mit 4 ccm Formalin und 12 g Kupferacetat, gelöst in 300 ccm 50-proz. Methylalkohol, versetzt und $\frac{1}{4}$ Stde. auf dem Wasserbad unter Schütteln erwärmt, wobei sich 11.3 g gelbgrünes Kupfersalz abscheiden. Diese werden in verd. Salzsäure gelöst und mit Schwefelwasserstoff in der Wärme entkupfert. Aus dem Filtrat krystallisieren beim Erkalten 5.4 g (72.8% d. Th.) Hydrochlorid des Imidazolo-diphenylenoxyds in farblosen Nadeln, die sich von 298° an zersetzen. Die Base wird aus der Lösung des Hydrochlorids in stark verd. Salzsäure mit Ammoniak freigemacht. Aus Benzol farblose Prismen vom Schmp. 217—218°.

4.626 mg Sbst.: 12.670 mg CO₂, 1.690 mg H₂O. — 2.168 mg Sbst.: 0.257 ccm N (22°, 758 mm).

C₁₃H₉ON₂ (208.08). Ber. C 74.97, H 3.87, N 13.47. Gef. C 74.70, H 4.09, N 13.68.

Pikrat in Alkohol gefällt und aus verd. Alkohol umkrystallisiert. Büschel unregelmäßiger Prismen, die ab 251° unt. Zers. schmelzen.

3.087 mg Sbst.: 0.433 ccm N (23.5°, 761 mm).

C₁₉H₁₁O₆N₅ (437.13). Ber. N 16.02. Gef. N 16.17.

1a) 1'-Benzoyl-[imidazolo-5'.4':2.3-diphenylenoxyd].

Zu der Lösung von 1 g Imidazolo-diphenylenoxyd in 20 ccm über Bariumoxyd getrocknetem Pyridin werden 1.8 ccm Benzoylchlorid langsam in der Kälte zugegeben. Die Mischung wird nach 24 Stdn. in Eiswasser gegossen. Es scheiden sich 1.3 g (86.6% d. Th.) 1'-Benzoyl-[imidazolo-5'.4':2.3-diphenylenoxyd] ab. Aus absol. Alkohol lange, verfilzte Nadeln vom Schmp. 186—187°.

5.040 mg Sbst.: 14.200 mg CO₂, 1.790 mg H₂O. — 2.220 mg Sbst.: 0.181 ccm N (27°, 748 mm).

C₂₀H₁₂O₂N₂ (312.11). Ber. C 76.90, H 3.88, N 8.98. Gef. C 76.84, H 3.97, N 9.13.

2) 2'-Methyl-[imidazolo-5'.4':2.3-diphenylenoxyd].

Das Gemisch von 4 g 2.3-Diamino-diphenylenoxyd in 110 ccm Methylalkohol, 8 g Kupferacetat in 100 ccm Wasser und 50 ccm Methylalkohol und 2 ccm Acetaldehyd in 10 ccm Methylalkohol wird $\frac{1}{2}$ Stde. auf dem Wasserbad erwärmt, wobei sich 11.1 g rosabraunes Kupfersalz abscheiden. Aus der Lösung des Kupfersalzes in verd. Salzsäure krystallisiert beim Erkalten das Hydrochlorid des 2'-Methyl-[imidazolo-5'.4':2.3-diphenylenoxyds], das durch mehrfaches Umlösen aus verd. Salzsäure gereinigt wird. Verfilzte Nadeln, die sich ab 278° unter Bräunung langsam zersetzen. Die Abscheidung der freien Base erfolgt mit Ammoniak. Aus verd. Alkohol schwach rosa gefärbte Prismen vom Schmp. 264.5°.

4.020 mg Sbst.: 11.195 mg CO₂, 1.615 mg H₂O. — 3.857 mg Sbst.: 0.4606 ccm N (22°, 723 mm).

C₁₄H₁₀ON₂ (222.10). Ber. C 75.64, H 4.54, N 12.62. Gef. C 75.95, H 4.49, N 13.15.

Pikrat in Alkohol gefällt; aus 50-proz. Alkohol seidige Nadeln vom Zers.-Pkt. 279°.

3.001 mg Sbst.: 0.416 ccm N (26.5°, 750 mm).

C₂₀H₁₃O₆N₅ (451.14). Ber. N 15.53. Gef. N 15.59.

3) 2'-Äthyl-[imidazolo-5'.4':2.3-diphenylenoxyd].

Aus 6 g 2.3-Diamino-diphenylenoxyd in 170 ccm Methylalkohol, 12 g Kupferacetat in 150 ccm Wasser und 100 ccm Methylalkohol und 2.2 ccm Propionaldehyd in 6 ccm Methylalkohol erhält man durch $\frac{1}{2}$ -stdg. Erwärmen auf dem Wasserbad 10.9 g lilabraunes Kupfersalz, das sich an der Luft schwärzt. Das Kupfersalz wird mit alkoholhaltiger verd. Salzsäure erhitzt und durch Schwefelwasserstoff entkupfert. Beim Erkalten krystallisiert das Hydrochlorid des 2'-Äthyl-[imidazolo-5'.4':2.3-diphenylenoxyds] in feinen Nadeln aus, die sich bei 318° zersetzen. Ausb. 5.8 g (70.3% d. Th.).

Die freie Base wird aus der Lösung des Hydrochlorids durch Ammoniak gefällt und aus Toluol oder 50—60-proz. Alkohol umkrystallisiert. Lange, etwas gelb gefärbte Nadeln vom Schmp. 274°.

4.477 mg Sbst.: 12.485 mg CO₂, 2.160 mg H₂O. — 2.252 mg Sbst.: 0.237 ccm N (22°, 758 mm).

C₁₈H₁₈ON₂ (236.11). Ber. C 76.23, H 5.12, N 11.87. Gef. C 76.06, H 5.40, N 12.15.

Pikrat in absol. Alkohol gefällt; aus verd. Alkohol kleine flache Prismen vom Schmp. 258°.

1.948 mg Sbst.: 0.252 ccm N (21°, 747 mm).

C₂₁H₁₈O₈N₈ (465.16). Ber. N 15.06. Gef. N 14.76.

4) 2'-Isopropyl-[imidazolo-5'.4':2.3-diphenylenoxyd].

Die Darstellung erfolgt, wie unter 3) beschrieben wurde, unter Verwendung von 3.2 ccm Isobutyraldehyd, gelöst in 50 ccm Methanol. Man erhält 11.6 g graugrünes Kupfersalz, aus dessen Lösung in verd. Salzsäure 7.8 g (91% d. Th.) Hydrochlorid vom Zers.-Pkt. 276°. Nach dem Umlösen aus verd. Salzsäure wird das freie 2'-Isopropyl-[imidazolo-5'.4':2.3-diphenylenoxyd] durch Ammoniak abgeschieden. Aus 50-proz. Alkohol kurze, flache, unregelmäßige Prismen vom Schmp. 234—235.5°.

5.095 mg Sbst.: 14.240 mg CO₂, 2.580 mg H₂O. — 2.758 mg Sbst.: 0.281 ccm N (25.5°, 759 mm).

C₁₆H₁₄ON₂ (250.13). Ber. C 76.77, H 5.64, N 11.20. Gef. C 76.22, H 5.67, N 11.64.

Das Pikrat fällt aus absol. Alkohol in länglichen, flachen, unregelmäßigen, glänzenden Prismen, die zur Reinigung mit absol. Alkohol ausgekocht werden. Zers.-Pkt. 271°.

1.817 mg Sbst.: 0.234 ccm N (20°, 747 mm).

C₂₂H₁₇O₈N₈ (479.17). Ber. N 14.62. Gef. N 14.75.

5) 2'-Hexyl-[imidazolo-5'.4':2.3-diphenylenoxyd].

Die Mischung von 6 g 2.3-Diamino-diphenylenoxyd in 220 ccm Methanol, 12 g Kupferacetat in 200 ccm 25-proz. Methylalkohol und 4.5 ccm Oenanthaldehyd in 50 ccm Methanol wird $\frac{1}{2}$ Stde. auf dem Wasserbad erhitzt, wobei man 13.6 g rosabraunes Kupfersalz erhält, das an der Luft graugrün wird. Dieses wird mit konz. Salzsäure versetzt, mit Wasser verdünnt und zum Sieden erhitzt. Dabei bleibt ein dunkelbraunes Öl, das durch Filtrieren abgetrennt wird und beim Erkalten erstarrt. Aus dem Filtrat krystallisieren 0.8 g Hydrochlorid. Der fein gepulverte Rückstand wird mit 150 ccm Alkohol, 10 ccm konz. Salzsäure und 100 ccm Wasser unter Rückfluß gekocht, wobei der größte Teil in Lösung geht. Beim Erkalten krystallisieren 5 g und nach dem Verdünnen der Mutterlauge mit Wasser weitere 2.2 g Hydrochlorid des 2'-Hexyl-[imidazolo-5'.4':2.3-diphenylenoxyds]. Zur Reinigung wird es in Alkohol unter Zusatz von

etwas konz. Salzsäure gelöst, mit Schwefelwasserstoff entkuppert und mit Wasser verdünnt; beim Erkalten scheidet sich das Hydrochlorid in kleinen unregelmäßigen Würfelchen vom Zers.-Pkt. 281° ab. Ausb. 8 g (81% d. Th.).

Die freie Base wird aus der etwa 66-proz. alkoholischen Lösung des Hydrochlorids durch tropfenweisen Zusatz von Natriumacetat abgeschieden. Zur Reinigung wird sie aus verd. Alkohol umkristallisiert oder in Essigester gelöst und mit Petroläther gefällt. Verästelte Nadelbüschel, die zwischen 99° und 104° schmelzen, dann wieder fest werden und schließlich bei 144° schmelzen, ohne jedoch Kristallwasser zu enthalten.

4.951 mg Sbst.: 14.195 mg CO₂, 3.060 mg H₂O. — 2.670 mg Sbst.: 0.225 ccm N (25°, 758 mm).

C₁₉H₂₀ON₂ (292.17). Ber. C 78.04, H 6.90, N 9.59. Gef. C 78.20, H 6.92, N 9.63.

Das Pikrat fällt aus der alkohol. Lösung beim Verdünnen mit Wasser. Aus 50-proz. Alkohol Büschel kleiner Prismen vom Schmp. 215—216°.

1.948 mg Sbst.: 0.223 ccm N (20.5°, 747 mm).

C₂₅H₂₃O₈N₅ (521.22). Ber. N 13.44. Gef. N 13.09.

6) 2'-Phenyl-[imidazolo-5'.4':2.3-diphenylenoxyd].

Die Darstellung erfolgt wie unter 5) beschrieben. An Stelle des Oenanthaldehyds werden jedoch 3.5 ccm Benzaldehyd verwendet. Man erhält 12.3 g graugrünes Kupfersalz des 2'-Phenyl-[imidazolo-5'.4':2.3-diphenylenoxyds]. Das Kupfersalz wird in etwa 500 ccm salzsaurem Alkohol bis zur Lösung unter Rückfluß erhitzt. Beim Erkalten scheidet sich das Hydrochlorid in verfilzten Nadelchen vom Schmp. 335—336° ab. Ausbeute: 4.5 g (48% d. Th.). Die Umsetzung zur freien Base erfolgt in verdünnt alkohol. Lösung durch Ammoniak. Aus Benzol glänzende, lange, flache Prismen vom Schmp. 247—247.5°.

3.341 mg Sbst.: 9.850 mg CO₂, 1.370 mg H₂O. — 2.211 mg Sbst.: 0.192 ccm N (22.5°, 762 mm).

C₁₉H₁₂ON₂ (284.11). Ber. C 80.25, H 4.26, N 9.86. Gef. C 80.41, H 4.59, N 10.06.

7) 2'-p-Nitrophenyl-[imidazolo-5'.4':2.3-diphenylenoxyd].

Die Darstellung erfolgt wie bei 6), jedoch unter Verwendung von 4.5 g p-Nitrobenzaldehyd. Beim Erwärmen scheiden sich 16.6 g braungrünes Kupfersalz des 2'-p-Nitrophenyl-[imidazolo-5'.4':2.3-diphenylenoxyds] ab, das 3-mal mit je 250 ccm salzsaurem Alkohol 1 Stde. unter Rückfluß gekocht wird, wobei unter Zersetzung des Kupfersalzes das gelbbraune, in Alkohol nur wenig lösliche Hydrochlorid zurückbleibt. Es wird in etwa 200 ccm Dioxan suspendiert und in der Wärme ammoniakalisch gemacht. Die freie Base kommt aus Nitrobenzol in goldbraunen, metallisch glänzenden Spießen vom Schmp. 363°.

4.525 mg Sbst.: 11.510 mg CO₂, 1.405 mg H₂O. — 3.555 mg Sbst.: 0.4214 ccm N (22°, 722 mm).

C₁₉H₁₁O₃N₃ (329.11). Ber. C 69.28, H 3.37, N 12.77. Gef. C 69.37, H 3.47, N 13.03.

II) Imidazolo-4'.5':5.6-chinolin und Derivate.

5.6-Diamino-chinolin: Die Verbindung wurde nach einem besonderen Verfahren aus 6-Amino-chinolin dargestellt und zeigte die von Kaufmann und Zeller¹⁸⁾ beschriebenen Eigenschaften und den von Rudy¹⁹⁾ inzwischen auch berichtigten Schmelzpunkt von 150°.

¹⁸⁾ B. 50, 1626 [1917].

¹⁹⁾ B. 71, 847 [1938].

8) Imidazolo-4'.5':5.6-chinolin.

I) Aus 5.6-Diamino-chinolin und Ameisensäure: 1.6 g 5.6-Diamino-chinolin werden in 15 ccm Ameisensäure gelöst (Erwärmung und Rotfärbung) und 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abdestillieren von 13 ccm Ameisensäure erstarrt der Rückstand beim Erkalten und Anreiben. Er wird in Wasser unter Erwärmen gelöst und mit Kohle behandelt. Nach dem Erkalten wird festes Kaliumcarbonat zu dem Filtrat gegeben, wobei sich die Base krystallin abscheidet. Ausb. fast quantitativ. Aus Wasser farblose, flache, regelmäßige Prismen vom Schmp. 215—217°.

II) Aus 5.6-Diamino-chinolin mit Formaldehyd und Kupferacetat: Eine Lösung von 1.6 g 5.6-Diamino-chinolin in 50 ccm absol. Alkohol versetzt man mit 1.5 ccm Formalin, schüttelt 2 Min., gibt die Lösung von 4 g Kupferacetat in 40 ccm Wasser zu und erhitzt 15 Min. auf dem Wasserbad. Nach dem Erkalten zentrifugiert man das braunschwarze Kupfersalz ab, wäscht mit Wasser-Methanol, löst in verd. Salzsäure, entkuppert mit Schwefelwasserstoff in der Hitze und engt im Vak. stark ein. Zu der konzentrierten Lösung gibt man festes Kaliumcarbonat, wobei sich zuerst ein dunkles braungrünes Öl ausscheidet, das bei längerem Stehenlassen durchkrystallisiert. Aus Wasser wie oben beschriebene Krystalle vom Schmp. 216°; Mischschmp. mit der nach I) dargestellten Verbindung: 216° bis 217°. Das Imidazolo-4'.5':5.6-chinolin enthält 3 Mol. Krystallwasser.

0.5910 g Sbst. bei 78° in der Pistole getr.; Abnahme: 0.1427 g.

$C_{10}H_7N_3 + 3H_2O$ (223.13). Ber. H_2O 24.22. Gef. H_2O 24.15.

4.551 mg Sbst.: 11.875 mg CO_2 , 1.790 mg H_2O . — 2.338 mg Sbst.: 0.501 ccm N (20°, 752 mm).

$C_{10}H_7N_3$ (169.08). Ber. C 70.96, H 4.17, N 24.85. Gef. C 71.16, H 4.40, N 24.71.

Das Hydrochlorid läßt sich aus alkohol. Lösung durch Zusatz von alkohol. Salzsäure erhalten. Sehr feine Prismen vom Zers.-Pkt. 282—284°.

8a) 1'-Benzoyl-[imidazolo-4'.5':5.6-chinolin].

Zu der Lösung von 1 g Imidazolo-4'.5':5.6-chinolin in 20 ccm trockenem Pyridin werden langsam unter Kühlung 2 ccm Benzoylchlorid gegeben. Nach kurzer Zeit setzt Krystallisation ein. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht stehengelassen und dann in Eiswasser gegossen, wobei ein noch durch Benzoensäure verunreinigtes Produkt ausfällt. Nach mehrfachem Umlösen aus 50-proz. Alkohol farblose, lange schwach glänzende Prismen vom Schmp. 166°. Ausb. 1.1 g (68% d. Th.).

5.065 mg Sbst.: 13.865 mg CO_2 , 1.900 mg H_2O . — 2.173 mg Sbst.: 0.303 ccm N (27.5°, 747 mm).

$C_{17}H_{11}ON_3$ (273.11). Ber. C 74.70, H 4.06, N 15.39. Gef. C 74.66, H 4.20, N 15.54.

9) 2'-Methyl-[imidazolo-4'.5':5.6-chinolin].

I) Aus 5.6-Diamino-chinolin und Eisessig: 1.6 g 5.6-Diamino-chinolin werden mit 15 ccm Eisessig 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Dann wird der Eisessig abdestilliert und das zurückbleibende rotbraune Öl mit konz. Kaliumcarbonatlösung versetzt. Es bildet sich eine gelbweiße, körnige Masse, die man in Chloroform aufnimmt. Der Verdampfungsrückstand wird in Äther-Methylalkohol gelöst und mit alkohol. Salzsäure als Hydrochlorid gefällt (1.7 g = 77.4% d. Th.). Es wird aus Alkohol-Äther umgefällt, dann in wenig Wasser gelöst und mit Aceton gefällt. Farblose, gut ausgebildete Prismen vom Schmp. 313°.

Das reine Hydrochlorid wird in Wasser gelöst, mit festem Kaliumcarbonat versetzt und die ausgeschiedene Base in Chloroform aufgenommen. Die nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels erhaltene Rohbase wird aus feuchtem Acetonitril umkrystallisiert. Farblose Prismen mit 1.5 Mol. Wasser. Die Base besitzt auch in wasserfreiem Zustand keinen eigentlichen Schmelzpunkt, sondern wird über 100° glasig und bei etwa 142° leichtflüssig.

II) Aus 5.6-Diamino-chinolin mit Acetaldehyd und Kupferacetat: 3.2 g 5.6-Diamino-chinolin werden in 100 ccm absol. Alkohol gelöst, mit 1.3 ccm Acetaldehyd versetzt und 2 Min. geschüttelt; dann gibt man die Lösung von 8 g Kupferacetat in 100 ccm Wasser zu und erhitzt 15 Min. auf dem Wasserbad. Das schlecht filtrierbare graugrüne Kupfersalz wird abzentrifugiert, mit Wasser-Methylalkohol gewaschen, in verd. Salzsäure gelöst und in der Wärme mit Schwefelwasserstoff entkuppert. Die mit Tierkohle geklärte Lösung wird im Vak. stark eingeengt und aus der konzentrierten Lösung das Hydrochlorid durch Zugabe von Aceton gefällt.

Die freie Base wird aus der konzentrierten wäßr. Lösung des Hydrochlorids durch Zusatz von festem Kaliumcarbonat abgeschieden, in Chloroform aufgenommen und mehrmals aus Acetonitril umkrystallisiert. Die Verbindung stimmt in ihren Eigenschaften mit der nach I) erhaltenen völlig überein.

0.0535 g Sbst. bei 78° in der Pistole getr.: Abnahme 0.0067 g.

$C_{11}H_9N_3 + 1.5H_2O$ (210.12). Ber. H_2O 12.86. Gef. H_2O 12.52.

5.099 mg Sbst.: 11.755 mg CO_2 , 2.660 mg H_2O . — 2.978 mg Sbst.: 0.511 ccm N (24°, 769 mm).

$C_{11}H_9N_3 + 1.5H_2O$ (210.12). Ber. C 62.82, H 5.76, N 20.00. Gef. C 62.87, H 5.84, N 19.96.

Pikrat: Aus Wasser lange Nadeln vom Schmp. 269°.

5.065 mg Sbst.: 9.225 mg CO_2 , 1.350 mg H_2O . — 2.627 mg Sbst.: 0.458 ccm N (22.5°, 763 mm).

$C_{17}H_{12}O_7N_6$ (412.14). Ber. C 49.51, H 2.91, N 20.39. Gef. C 49.67, H 2.98, N 20.22.

10) 2'-Äthyl-[imidazolo-4'.5':5.6-chinolin].

Die Darstellung erfolgt wie unter II) beschrieben unter Verwendung von 1 ccm Propionaldehyd. Das erhaltene grüne Kupfersalz des 2'-Äthyl-[imidazolo-4'.5':5.6-chinolins] wird abzentrifugiert, mit Wasser-Methanol gewaschen, noch feucht in 12-proz. Salzsäure gelöst, und in der Hitze mit Schwefelwasserstoff entkuppert. Das orangefarbene Filtrat des Kupfersulfidniederschlags wird nach dem Klären mit Tierkohle im Vak. bis auf wenige ccm eingeengt und aus der konzentrierten Lösung das Hydrochlorid mit Aceton gefällt (1.8 g = 67.2% d. Th. auf Dihydrochlorid berechnet). Das Hydrochlorid wird durch Lösen in Wasser und Fällen mit Aceton oder durch Umkrystallisieren aus Methylalkohol gereinigt. Zu Büscheln vereinigte Prismen vom Schmp. 284°.

Die Abscheidung der freien Base erfolgt wie üblich mit Kaliumcarbonat, wobei man zuerst ein Öl erhält, das allmählich krystallisiert. Aus Wasser regelmäßige farblose Prismen vom Schmp. 184°, die 2 Mol. Krystallwasser enthalten. Beim Trocknen in der Pistole wird die Base gelblich-glasig unter Verlust der Krystallstruktur.

0.1029 g Sbst. bei 78° in der Pistole getr.: Abnahme: 0.0160 g.

$C_{12}H_{11}N_3 + 2H_2O$ (233.14). Ber. H_2O 15.45. Gef. H_2O 15.55.

4.756 mg Sbst.: 10.775 mg CO_2 , 2.730 mg H_2O . — 3.290 mg Sbst.: 0.514 ccm N (21.5°, 763 mm).

$C_{12}H_{11}N_3 + 2H_2O$ (233.14). Ber. C 61.77, H 6.48, N 18.03. Gef. C 61.79, H 6.42, N 18.18.

11) 2'-Isopropyl-[imidazolo-4'.5':5.6-chinolin].

4.8 g 5.6-Diamino-chinolin werden in 150 ccm absol. Alkohol gelöst, mit 3 ccm frischem Isobutyraldehyd einige Minuten geschüttelt, die Lösung von 12 g Kupferacetat in 150 ccm Wasser zugeben und das Reaktionsgemisch $\frac{1}{4}$ Sde. im Wasserbad erhitzt. Das erhaltene graublau Kupfersalz zentrifugiert man ab, wäscht 3-mal mit Wasser-Methanol nach, löst noch feucht in verd. Salzsäure und entkupfert in der Wärme mit Schwefelwasserstoff. Die stark dunkelbraune Lösung wird mit Kohle behandelt, im Vak. eingengt und durch Zugabe von Aceton das Hydrochlorid gefällt. Feine farblose Nadeln vom Schmp. 316° . Ausb. 6.6 g (77.6% d. Th. auf Dihydrochlorid ber.).

Die wäßrige Lösung des Hydrochlorids wird mit Kaliumcarbonat gesättigt und die ausgeschiedene ölige Rohbase in Chloroform aufgenommen, das Lösungsmittel abgedampft, in Alkohol gelöst, mit Kohle behandelt und mit alkohol. Salzsäure in der Wärme angesäuert. Das Hydrochlorid scheidet sich schon aus der heißen Lösung in vollständig farblosen, feinen Nadeln ab. Die hieraus in üblicher Weise erhaltene freie Base wird aus feuchtem Acetonitril umkrystallisiert. Kleine Würfelchen, die 1 Mol. Wasser enthalten. Beim Trocknen in der Pistole geht die Krystallstruktur verloren, und es hinterbleibt eine glasige, gelbliche Masse, die ohne scharfen Schmelzpunkt zwischen 100° und 105° erweicht.

0.5271 g Stbst. bei 78° , später bei 100° getr.; Abnahme: 0.0427 g.

$C_{13}H_{13}N_3 + 1 H_2O$ (229.14). Ber. H_2O 7.86. Gef. H_2O 8.10.

4.967 mg Stbst.: 12.385 mg CO_2 , 2.990 mg H_2O . — 2.440 mg Stbst.: 0.394 ccm N (24.5° , 765 mm).

$C_{13}H_{13}N_3 + 1 H_2O$ (229.14). Ber. C 68.12, H 6.55, N 18.34. Gef. C 68.01, H 6.74, N 18.64.

12) 2'-Phenyl-[imidazolo-4'.5':5.6-chinolin]²⁰⁾.

Die Darstellung erfolgt nach 11), jedoch unter Verwendung von 1.2 ccm Benzaldehyd. Das blauschwarze Kupfersalz wird abzentrifugiert, mit Wasser-Methylalkohol gewaschen und noch feucht in 10-proz. Salpetersäure unter Erwärmen gelöst. Beim Erkalten krystallisiert das Nitrat in dicken, farblosen Prismen, die mehrmals aus verd. Salpetersäure umgelöst werden. Zers.-Pkt. 192° . Ausb. 2.5 g (80% d. Th.).

Aus der warmen, wäßrigen Lösung fällt auf Zusatz von Ammoniak die freie Base, die in Chloroform aufgenommen und noch einmal in das nunmehr reine Nitrat übergeführt wird. Dieses verwandelt man wieder in die Base und kocht sie 2-mal mit etwa 100 ccm Wasser aus. Der Rückstand wird in Alkohol gelöst und mit Wasser in der Hitze auf etwa das Doppelte verdünnt. Beim Erkalten krystallisiert das 2'-Phenyl-[imidazolo-4'.5':5.6-chinolin] in schwach gelblichen Würfelchen vom Schmp. 270° .

(Auf diese Weise umkrystallisiert erhält man die Base wasserfrei; wird die alkohol. Lösung stärker mit Wasser verdünnt, so scheiden sich farblose Nadeln aus, die 1.5 Mol. Krystallwasser enthalten.)

4.891 mg Stbst.: 14.010 mg CO_2 , 2.010 mg H_2O . — 2.507 mg Stbst.: 0.367 ccm N (20.5° , 758 mm).

$C_{16}H_{11}N_3$ (245.11). Ber. C 78.33, H 4.52, N 17.15. Gef. C 78.12, H 4.60, N 16.98.

²⁰⁾ Vergl. Fries, A. 454, 213 [1927]; dort ist versehentlich eine um 1 H-Atom abweichende Bruttoformel der Verbindung benutzt.

13) 2'-*p*-Nitrophenyl-[imidazolo-4'.5':5.6-chinolin].

a) Mono-*p*-nitrobenzyliden-diaminochinolin: 2.4 g 5.6-Diamino-chinolin, in 20 ccm absol. Alkohol gelöst, werden mit der Lösung von 2.3 g *p*-Nitro-benzaldehyd in 20 ccm absol. Alkohol versetzt und 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Nach kurzer Zeit scheiden sich rote Krystalle der Schiffschens Base aus, die sich beim Erkalten reichlich vermehren. Ausb. 3.4 g (77.4% d. Th.). Aus Aceton rote, lange Prismen vom Schmp. 222.5° bis 223° (Zers.).

4.868 mg Sbst.: 11.700 mg CO₂, 1.870 mg H₂O. — 2.504 mg Sbst.: 0.407 ccm N (18°, 763 mm).

C₁₆H₁₁O₂N₄ (292.13). Ber. C 65.73, H 4.14, N 19.18. Gef. C 65.57, H 4.30, N 19.14.

b) Oxydation der Schiffschens Base: 7.1 g der Schiffschens Base werden in 1800 ccm 94-proz. Alkohol gelöst, mit 11 g Kupferacetat in 200 ccm Wasser versetzt und 1/4 Stde. auf dem Wasserbad erhitzt. Es scheiden sich 12.5 g grünbraunes Kupfersalz ab, das beim Trocknen an der Luft schwarz wird. Es wird in verd. Salzsäure gelöst und mit Schwefelwasserstoff in der Hitze entkupfert. Beim Erkalten krystallisiert die Hauptmenge des Hydrochlorids aus; ein restlicher Teil kann aus der eingeeengten Mutterlauge gewonnen werden. Nach mehrfachem Umlösen aus verd. Salzsäure feine, schmale, schwach gelbliche Täfelchen vom Schmp. 334.5°.

Die Gewinnung des freien 2'-*p*-Nitrophenyl-[imidazolo-4'.5':5.6-chinolins] erfolgt aus der alkohol. Lösung des Hydrochlorids durch Zusatz von Natriumacetat. Glänzende, gelbbraune Prismen vom Schmp. 356°.

5.202 mg Sbst.: 12.620 mg CO₂, 1.680 mg H₂O. — 2.684 mg Sbst.: 0.447 ccm N (22.5°, 763 mm).

C₁₈H₁₀O₂N₄ (290.11). Ber. C 66.18, H 3.47, N 19.31. Gef. C 66.16, H 3.61, N 19.31.

14) 2'-Styryl-[imidazolo-4'.5':5.6-chinolin].

a) Monocinnamyliden-diaminochinolin: 3.2 g 5.6-Diamino-chinolin in 30 ccm absol. Alkohol werden mit 2.6 ccm Zimtaldehyd in 10 ccm absol. Alkohol versetzt und 1/2 Stde. unter Rückfluß gekocht. Beim Beginn des Siedens fällt sofort die rotgelbe Schiffschens Base in großen, flachen, glänzenden Prismen aus. Ausb. 4.1 g (74.5% d. Th.). Schmp. nach dem Umkrystallisieren aus absol. Alkohol 176—177°.

5.159 mg Sbst.: 14.910 mg CO₂, 2.550 mg H₂O. — 2.626 mg Sbst.: 0.354 ccm N (24°, 756 mm).

C₁₈H₁₆N₂ (273.14). Ber. C 79.08, H 5.53, N 15.39. Gef. C 78.82, H 5.53, N 15.41.

b) Oxydation der Schiffschens Base: 4.6 g der Schiffschens Base werden in 350 ccm Alkohol unter Kochen am Rückflußkühler gelöst, 6.75 g Kupferacetat in 100 ccm Wasser zugegeben und 1/4 Stde. unter Rückfluß gekocht. Das dunkelgrüne Kupfersalz wird abzentrifugiert, gewaschen und unter Erwärmen in 12-proz. Salzsäure gelöst. Beim Erkalten krystallisiert das Hydrochlorid, das mehrmals aus verd. Salzsäure umgelöst wird. Schmp. 280° (Zers.). Die Mutterlauge werden mit Schwefelwasserstoff entkupfert und aus dem Filtrat mit Ammoniak die freie Base gefällt. Das gereinigte Hydrochlorid wird ebenfalls aus verdünnt salzsaure Lösung durch Ammoniak in das freie 2'-Styryl-[imidazolo-4'.5':5.6-chinolin] verwandelt. Ausb. 3.6 g (79.2% d. Th.). Aus Benzol schwach gelbe, glänzende Blättchen vom Schmp. 258°.

4.642 mg Sbst.: 13.520 mg CO₂, 2.010 mg H₂O. — 2.402 mg Sbst.: 0.318 ccm N (19.5°, 761 mm).

C₁₈H₁₃N₃ (271.13). Ber. C 79.67, H 4.83, N 15.50. Gef. C 79.44, H 4.84, N 15.47.

III) Imidazolo-5'.4':3.4-pyridin und Derivate.

3.4-Diamino-pyridin²¹⁾: 4-Pyridon-nitrat wird durch rauchende Salpetersäure-Schwefelsäure nitriert. Das erhaltene 3-Nitro-4-oxy-pyridin wird durch Einwirkung von Phosphorpenta-chlorid und Phosphoroxychlorid zum Chlor-nitro-pyridin umgesetzt. Beim Behandeln mit Methanol tritt, wie wir gefunden haben²²⁾, Austausch des Chlors gegen die Methoxygruppe unter Bildung von 4-Methoxy-3-nitro-pyridin ein. Dieses gibt beim Erhitzen mit Ammoniak unter Druck das 3-Nitro-4-amino-pyridin, welches in üblicher Weise zur *o*-Diamino-Verbindung reduziert werden kann. 3.4-Diamino-pyridin bildet Krystalle vom Schmp. 215—216° aus Wasser.

15) Umsetzung von 3.4-Diamino-pyridin mit Ameisensäure.

1.1 g 3.4-Diamino-pyridin werden mit 15 ccm Ameisensäure 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht, wobei sich die anfangs farblose Lösung dunkelbraun färbt. Nach beendeter Umsetzung wird im Vak. weitgehend eingedampft, dann mit Wasser verdünnt, mit Kohle behandelt und mit Kaliumcarbonat gesättigt. Dabei fällt 1 g einer Substanz, die aus Essigester regelmäßige Prismen vom Schmp. 155.5—156° bildet.

5.030 mg Sbst.: 9.755 mg CO₂, 2.370 mg H₂O. — 2.154 mg Sbst.: 0.576 ccm N (23°, 761 mm).

C₆H₇ON₃ (137.08). Ber. C 52.52, H 5.15, N 30.66. Gef. C 52.89, H 5.27, N 30.88.

Es handelt sich nicht um das erwartete Imidazolo-5'.4':3.4-pyridin, sondern um 3(?) -Formylamino-4-amino-pyridin, das mit verd. Schwefelsäure Spaltung in Ameisensäure und 3.4-Diamino-pyridin erleidet.

16) Umsetzung von 3.4-Diamino-pyridin mit Eisessig.

1.1 g 3.4-Diamino-pyridin werden mit 20 ccm Eisessig etwa 7 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Dann wird die Essigsäure zum größten Teil im Vak. abdestilliert. Der Rückstand, der beim Anreiben krystallisiert, wird in Wasser gelöst, mit Kohle behandelt und das Filtrat mit Kaliumcarbonat gesättigt, wobei sich 0.85 g eines krystallisierten Produktes abscheiden. Zur Reinigung der basischen Substanz wird in wenig Wasser gelöst, mit wenig alkohol. Salzsäure versetzt und durch Zugabe von Aceton das Hydrochlorid gefällt. Aus Alkohol lange, zu Haarbüscheln vereinigte Nadeln vom Schmp. 228—230°.

Auch hier handelt es sich nicht um das Hydrochlorid des erwarteten 2'-Methyl-[imidazolo-5'.4':3.4-pyridins], sondern des 3(?) -Acetylamino-4-amino-pyridins, dessen Acetylgruppe durch Schwefelsäure leicht abgespalten werden kann.

10.808 mg Sbst.: 8.310 mg AgCl.

C₇H₉ON₃, HCl (187.56). Ber. Cl 18.90. Gef. Cl 19.02.

17) Imidazolo-5'.4':3.4-pyridin.

8.8 g 3.4-Diamino-pyridin in 240 ccm Wasser werden mit 12 ccm Formalin und 32 g Kupferacetat in 320 ccm Wasser 4½ Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach und nach scheidet sich ein gelbbraunes Kupfersalz ab, das sich an der Luft graugrün färbt. Ausb. 21.5 g. Aus der heißen, salzsäuren Lösung des Kupfersalzes krystallisiert beim Erkalten ein kupferhaltiges Produkt in gelben Prismen aus, das, von der Lösung getrennt, nochmals in verd. Salzsäure gelöst und durch Schwefelwasserstoff entkupfert wird. Aus der im Vak. konzentrierten Lösung wird das Hydrochlorid durch Zufügen von Aceton gefällt. Die Mutterlauge der kupferhaltigen Substanz wird ebenso behandelt und liefert noch eine geringe Menge Hydrochlorid. Schmp. ab 221° unter Gasentwicklung.

²¹⁾ Koenigs, Kinne u. Weiss, B. 57, 1178 [1924]; Bremer, A. 518, 274 [1935].

²²⁾ Vergl. Bremer, A. 529, 291 [1937].

Zur Gewinnung der freien Base sättigt man die wäßrige Lösung des Hydrochlorids mit festem Kaliumcarbonat, wobei sich das Imidazolo-5'.4':3.4-pyridin krystallisiert abscheidet. Aus Essigester regelmäßige Prismen vom Schmp. 170—171°, die $\frac{1}{2}$ Mol. Krystallwasser enthalten. Ausb. 6.9 g (66.4% d. Th.).

0.7722 g Sbst. bei 100° in der Pistole getr.: Abnahme: 0.0518 g.

$C_8H_8N_3 + \frac{1}{2}H_2O$ (128.07). Ber. H_2O 7.03. Gef. H_2O 7.17.

5.069 mg Sbst.: 11.160 mg CO_2 , 2.000 mg H_2O . — 2.028 mg Sbst.: 0.618 ccm N (23°, 759 mm).

$C_8H_8N_3$ (119.06). Ber. C 60.47, H 4.23, N 35.30. Gef. C 60.04, H 4.41, N 35.10.

18) 2'-Methyl-[imidazolo-5'.4':3.4-pyridin].

1.1 g 3.4-Diamino-pyridin werden in 10 ccm 50-proz. Alkohol gelöst, mit 0.9 ccm Acetaldehyd, der mit 4 ccm 50-proz. Alkohol verdünnt ist und mit der Suspension von 4 g Kupferacetat in 20 ccm 50-proz. Alkohol versetzt; die Mischung wird im Bombenrohr 3 Stdn. auf 150° erhitzt. Man erhält so 2.4 g dunkelbraunes Kupfersalz, das in 10 ccm konz. Salzsäure gelöst, mit 70 ccm Wasser verdünnt und mit Schwefelwasserstoff in der Hitze entkuppert wird. Das Filtrat wird im Vak. stark eingedampft und mit Aceton das Hydrochlorid gefällt. Da es sich zum größten Teil ölig abscheidet, wird dekantiert, in Alkohol aufgenommen, mit Kohle behandelt und mit Äther gefällt. Das Hydrochlorid krystallisiert dabei in Nadeln vom Schmp. 271—273°.

Um die freie Base zu gewinnen, löst man das Hydrochlorid in Wasser und sättigt die Lösung mit Kaliumcarbonat, wobei sich das 2'-Methyl-[imidazolo-5'.4':3.4-pyridin] abscheidet. Ausb. 0.58 g (43.6% d. Th.). Aus Wasser oder Chloroform farblose, schmale, unregelmäßige Blättchen vom Schmp. 171°. Die Base enthält Krystallwasser, das sich aber infolge Sublimation nicht genau bestimmen läßt.

4.628 mg Sbst.: 10.715 mg CO_2 , 2.150 mg H_2O . — 2.056 mg Sbst.: 0.568 ccm N (23°, 761 mm).

$C_7H_7N_3$ (133.08). Ber. C 63.12, H 5.30, N 31.58. Gef. C 63.14, H 5.20, N 31.90.

19) 2'-Äthyl-[imidazolo-5'.4':3.4-pyridin].

Die Darstellung erfolgt wie bei 18), jedoch werden an Stelle des Acetaldehyds 1.2 ccm Propionaldehyd verwendet. Die Umsetzung liefert 2.5 g grauschwarzes Kupfersalz des 2'-Äthyl-[imidazolo-5'.4':3.4-pyridins]. Es wird in verd. Salzsäure gelöst, bei Wasserbadtemperatur mit Schwefelwasserstoff entkuppert, das Filtrat mit Kohle behandelt, im Vak. auf einige ccm eingedampft und hieraus das Hydrochlorid mit Aceton gefällt und aus Alkohol umkrystallisiert. Schmp. ab 202° (Zers.). Ausb. 0.92 g (50% d. Th.).

Das Hydrochlorid wird in Wasser gelöst, mit Kaliumcarbonat gesättigt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die nach dem Abdampfen des Lösungsmittels hinterbleibende rohe Base kommt aus Essigester in kleinen, farblosen, derben, unregelmäßigen Prismen vom Schmp. 191—192°.

4.798 mg Sbst.: 11.465 mg CO_2 , 2.670 mg H_2O . — 2.056 mg Sbst.: 0.517 ccm N (24°, 757 mm).

$C_8H_{10}N_3$ (147.09). Ber. C 65.26, H 6.17, N 28.57. Gef. C 65.18, H 6.23, N 28.79.

20) 2'-Phenyl-[imidazolo-5'.4':3.4-pyridin].

Darstellung entspr. 18) unter Anwendung von 1.2 ccm frisch destilliertem Benzaldehyd. Die Ausbeute an grauem Kupfersalz betrug 3.5 g. Es

wurde in verd. Salzsäure gelöst und mit Schwefelwasserstoff in der Hitze entkuppert. Aus der im Vak. konzentrierten Lösung kommt das Hydrochlorid in regelmäßigen, kleinen Prismen vom Schmp. 260° (Ausb. 1.85 g = 69% d. Th. auf Dihydrochlorid ber.).

Das Hydrochlorid wird in etwa 30 ccm Wasser gelöst, mit Kohle behandelt und die freie Base mit Ammoniak gefällt. Aus 10- bis 25-proz. Alkohol farblose, lange Prismen vom Schmp. 224—225°.

4.945 mg Sbst.: 13.335 mg CO₂, 2.100 mg H₂O. — 3.173 mg Sbst.: 0.591 ccm N (19°, 757 mm).

C₁₂H₉N₃ (195.09). Ber. C 73.81, H 4.65, N 21.54. Gef. C 73.54, H 4.75, N 21.69.

21) 2'-*p*-Methoxyphenyl-[imidazolo-5'.4': 3.4-pyridin].

Darstellung genau wie bei 20) beschrieben unter Verwendung von 1.4 ccm Anisaldehyd. Man erhält 3.5 g grauschwarzes Kupfersalz des 2'-*p*-Methoxyphenyl-[imidazolo-5'.4': 3.4-pyridins]. Hieraus wird zunächst in üblicher Weise das Hydrochlorid der Base abgeschieden. Aus absol. Alkohol Büschel farbloser Prismen vom Schmp. 254—255°.

Die freie Base gewinnt man aus der heißen wäßrigen Lösung des Hydrochlorids durch Einwirkung von Ammoniak. Aus verd. Alkohol, Wasser oder Essigester-Petroläther feine, farblose Nadeln vom Schmp. 243°.

4.993 mg Sbst.: 12.590 mg CO₂, 2.300 mg H₂O. — 3.036 mg Sbst.: 0.482 ccm N (18.5°, 751 mm).

C₁₃H₁₁ON₃ (225.11). Ber. C 69.30, H 4.92, N 18.67. Gef. C 68.77, H 5.15, N 18.37.

22) 2'-*p*-Aminophenyl-[imidazolo-5'.4': 3.4-pyridin].

a) Mono-*p*-nitrobenzyliden-diaminopyridin: 1.1 g 3.4-Diaminopyridin werden in 20 ccm absol. Alkohol gelöst, mit 1.5 g *p*-Nitrobenzaldehyd in 10 ccm Alkohol versetzt und die Mischung 1½ Stdn. unter Rückfluß gekocht. Beim Abkühlen der mit Wasser verdünnten Lösung scheiden sich 1.7 g (70% d. Th.) der Schiffschens Base ab. Aus Aceton umkrystallisiert, bildet sie derbe, längliche, rote Prismen vom Zers.-Pkt. 203°.

4.873 mg Sbst.: 10.645 mg CO₂, 1.800 mg H₂O. — 2.149 mg Sbst.: 0.434 ccm N (21.5°, 757 mm).

C₁₃H₁₀O₂N₄ (242.11). Ber. C 59.48, H 4.16, N 23.14. Gef. C 59.58, H 4.13, N 23.31.

b) Umsetzung der Schiffschens Base mit Kupferacetat im Rohr: 2 g der Schiffschens Base werden in 30 ccm absol. Alkohol aufgenommen, mit 3.5 g Kupferacetat in 20 ccm 50-proz. Alkohol versetzt und die Mischung 3 Stdn. im Bombenrohr auf 140—150° erhitzt. Man erhält 2.7 g graubraunes Kupfersalz, die in verd. Salzsäure gelöst, mit der gleichen Menge Wasser verdünnt, mit Schwefelwasserstoff in der Hitze entkuppert und im Vak. nach Entfärbung mit Kohle eingengt werden. Aus der konzentrierten Lösung krystallisiert das Hydrochlorid in feinen, schwach gelben Nadeln aus.

Die freie Base scheidet sich beim Versetzen der wäßr. Lösung des Hydrochlorids mit Ammoniak ab. Ausb. 0.73 g (42.2% d. Th.). Zur Reinigung wird in wenig Natronlauge gelöst, mit Salzsäure angesäuert und dann wieder schwach ammoniakalisch gemacht. Beim Erkalten krystallisiert 2'-*p*-Aminophenyl-[imidazolo-5'.4': 3.4-pyridin] in flachen, schwach gelben Prismen vom Schmp. 324° (Zers.).

5.358 mg Sbst.: 13.440 mg CO₂, 2.350 mg H₂O. — 2.052 mg Sbst.: 0.492 ccm N (27.5°, 748 mm).

C₁₃H₁₀N₄ (210.11). Ber. C 68.54, H 4.80, N 26.67. Gef. C 68.41, H 4.91, N 26.80.