

SUMMARY

The interaction between polymyxin B and the ions Cu^{2+} and Ni^{2+} has been investigated by means of potentiometric and spectrophotometric studies. Stability constants and absorption spectra of the complexes formed suggest that proton removal from amide and γ -amino groups takes place with formation of two normal and one macrocyclic chelate rings. Mg^{2+} did not show any direct interaction with the polymyxin.

Adenosinetriphosphate on the other hand has been found to form a complex of moderate strength with polymyxinium cation.

Institut für Anorganische Chemie
der Universität Basel

87. Über Derivate des Iminodibenzyls Iminostilben-Derivate

von W. Schindler und H. Blattner

(3. III. 61)

In einer ersten Mitteilung¹⁾ haben wir über basisch alkylierte und basisch acylierte Derivate des Iminodibenzyls (Ia)²⁾ berichtet. Einer dieser Stoffe, das 5- γ -Dimethylaminopropyl-iminodibenzyl-hydrochlorid, ist als Thymolepticum³⁾ in die Therapie eingeführt worden⁴⁾. Seither sind auch durch Substitution und Oxydation modifizierte Iminodibenzyle hergestellt und z. T. beschrieben worden⁵⁾. Im Rahmen unserer Arbeiten in der Iminodibenzylreihe gelang es vor längerer Zeit, dieses in den Grundkörper, das 5*H*-Dibenz[b,f]azepin (Va), das wir der Kürze halber als Iminostilben bezeichnen, überzuführen⁶⁾ und analog aus substituierten Iminodibenzylen substituierte Iminostilbene zu bereiten. Damit wurde eine Reihe neuer und nützlicher Zwischenprodukte für die Arzneimittelsynthese erschlossen. Nun haben vor kurzem HUISGEN *et. al.*⁷⁾ die Dehydrierung von Ia und dessen 5-Methylderivat zu Va resp. dem in 5-Stellung methylierten Derivat beschrieben und die physikalischen Eigenschaften dieser Stoffe zur Abschätzung der Bindungsverhältnisse in diesem System herangezogen. Ungefähr gleichzeitig berichteten BERGMANN & RABINOWITZ⁸⁾

¹⁾ W. SCHINDLER & F. HÄFLIGER, *Helv.* 37, 472 (1954).

²⁾ J. THIELE & O. HOLZINGER, *Liebigs Ann. Chem.* 305, 96 (1899); J. R. GEIGY A.G., US-Pat. 2764580.

³⁾ «Tofranil», geschützte Marke der J. R. GEIGY A.G.

⁴⁾ R. DOMENJOZ & W. THEOBALD, *Arch. int. Pharmacodyn. Thérap. CXX*, 450 (1959); R. KUHN, *Schweiz. med. Wschr.* 87, 1136 (1957); R. KUHN, 2. Intern. Kongress Psych., Zürich 1957.

⁵⁾ J. R. GEIGY A.G., US-Pat. 2800470; W. SCHINDLER, *Helv.* 43, 35 (1960); H. J. TEUBER, *Angew. Chem.* 70 607 (1958).

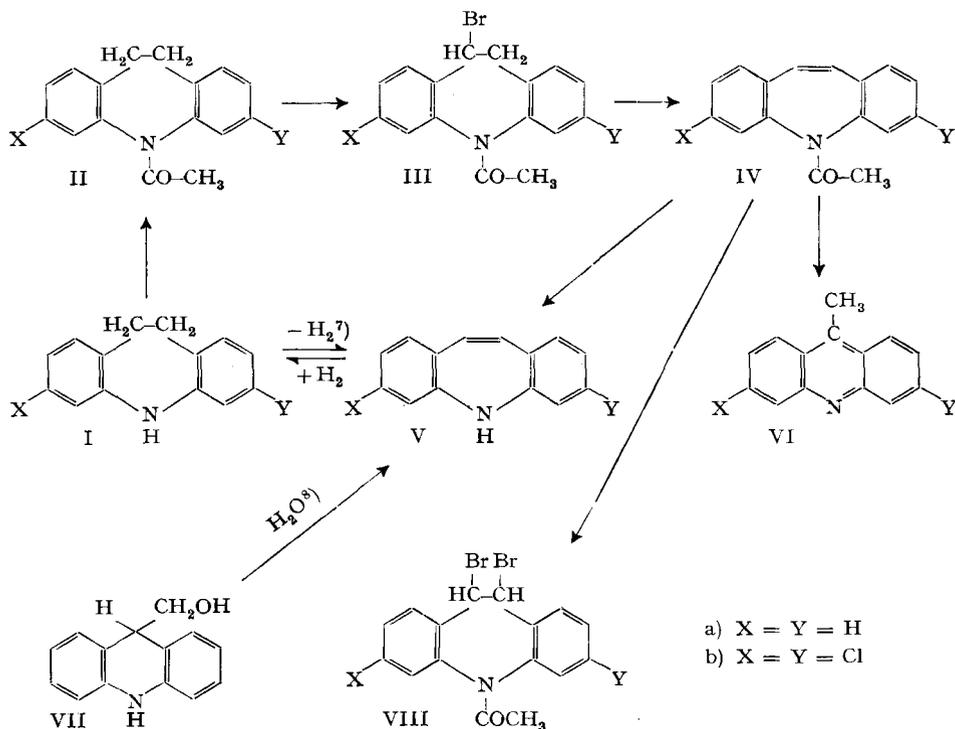
⁶⁾ J. R. GEIGY A.G., Belg. Pat. 562302, 12. 11. 1957.

⁷⁾ R. HUISGEN, E. LASCHTUVKA & F. BAYERLEIN, *Chem. Ber.* 93, 392 (1960).

⁸⁾ E. D. BERGMANN & M. RABINOVITZ, *J. org. Chemistry* 25, 827 (1960).

über die Bildung von Iminostilben bei der Dehydratisierung von 9-Hydroxymethylacridin (VII)^{8a)}.

In dieser Arbeit soll das von uns aufgefundene Verfahren näher beschrieben und einige zusätzliche Beobachtungen mitgeteilt werden.



Zur Einführung der Doppelbindung in die 10,11-Stellung haben wir das 10-Bromiminodibenzyl-Derivat IIIa herangezogen. Dieses ist aus 5-Acetylaminodibenzyl (IIa) durch Bromierung mit Bromsuccinimid nach ZIEGLER⁹⁾ bequem zugänglich¹⁰⁾. IIIa kann in kristallisierter Form gefasst werden; es hat sich jedoch als zweckmässig erwiesen, das rohe Bromierungsprodukt direkt mit der äquimolekularen Menge alkoholischer Kalilauge zu behandeln, wobei in exothermer Reaktion 5-Acetylaminostilben (IVa) entsteht, das in ca. 80% der Theorie kristallin gefasst werden kann¹¹⁾. Bei

^{8a)} Anmerkung bei der Korrektur: Nach Fertigstellung des Manuskriptes erschien eine Arbeit von P. N. CRAIG *et al.*, J. org. Chemistry 26, 135 (1951), die sich ebenfalls mit der Herstellung von Iminostilben befasst.

⁹⁾ K. ZIEGLER, A. SPÄTH, E. SCHAAF, W. SCHUMANN & E. WINKELMANN, Liebigs Ann. Chem. 551, 80 (1942).

¹⁰⁾ An Stelle der Acetylverbindung kann auch das Urethan ($-\text{COOC}_2\text{H}_5$ statt $-\text{COCH}_3$) bromiert werden, nur sind die Ausbeuten etwas geringer.

¹¹⁾ Das anfallende 5-Acetylaminostilben enthält immer wenige Prozente Acetylaminodibenzyl (IIa) von dem es nur durch verlustreiche Umkristallisation getrennt werden kann. Für die Verseifung zum Iminostilben (V) ist aber das anfallende Rohprodukt genügend rein, da das mitstehende Iminodibenzyl in der Mutterlauge bleibt.

längerer Behandlung mit überschüssiger Lauge kann auch die Schutzgruppe abgespalten werden und es entsteht direkt Iminostilben (Va).

Die Konstitution von IVa ergibt sich aus den folgenden Umsetzungen: Bei der katalytischen Hydrierung oder bei der Reduktion mit Natrium in Alkohol wird 1 Mol. Wasserstoff aufgenommen; es entsteht dabei 5-Acetyliminodibenzyl (IIa). Somit treten weder bei der Dehydrierung von Ia noch bei der Dehydrobromierung von IIIa Umlagerungen ein. Das IR.-Spektrum von Va ist in Figur 3 wiedergegeben. Das UV.-Spektrum ist bereits diskutiert worden⁷⁾. Ähnlich wie die Protonierung des Stickstoffs die cyclischen Konjugationen in Va unterbricht, ist dies auch bei der Acylierung der Fall. Im Gegensatz zum gelborangen Iminostilben (Va) ist das entsprechende Acetylderivat IVa farblos.

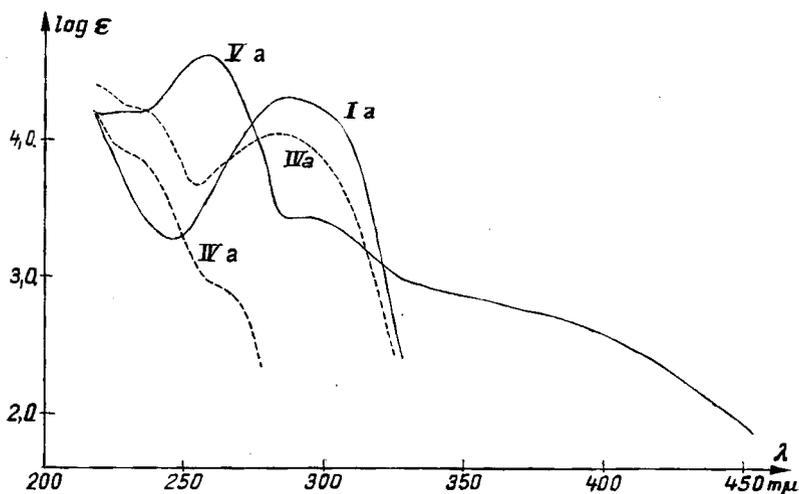


Fig. 1. UV.-Absorptionsspektren in 96-proz. Alkohol

- Ia Iminodibenzyl: λ_{max} 288 m μ ($\log \epsilon = 3,41$).
 IIa 5-Acetyliminodibenzyl.
 IVa 5-Acetyliminostilben: λ_{max} 283 m μ ($\log \epsilon = 4,05$).
 Va Iminostilben: λ_{max} 258 m μ ($\log \epsilon = 4,62$).

In den UV.-Spektren (Fig. 1) ist die für Va bezeichnende Absorption oberhalb 330 m μ aufgehoben. Der Äthylencharakter der neu eingeführten Doppelbindung in IVa dokumentiert sich durch die leichte Anlagerung von 1 Mol. Brom unter Bildung des 10, 11-Dibrom-5-acetyl-iminodibenzyls (VIIIa). Wie erwähnt, lässt sich IVa mit alkoholischer Kalilauge glatt zum Iminostilben (Va) verseifen. Der Beweis für dessen Konstitution wird durch katalytische Hydrierung oder durch Reduktion mit Natrium in Alkohol erbracht. Der gleiche Beweis wurde auch von HUISGEN *et al.*⁷⁾ benützt. In beiden Fällen entsteht Iminodibenzyl. Bei der Einwirkung von Säure (am vorteilhaftesten konz. Bromwasserstoffsäure) entsteht nicht Iminostilben (Va), sondern das damit isomere 9-Methylacridin (VIa). Es tritt somit neben der Verseifung der Acetylgruppe auch eine Umlagerung unter Ringverengung ein. Diese Reaktion darf als Gegenstück zur säurekatalysierten Ringerweiterung des 9-Hydroxymethyl-9,10-di-

hydroacridins zu Iminostilben (Va) betrachtet werden, bei der als Zwischenprodukt 9-Methylen-9,10-dihydroacridin vermutet wurde⁸⁾). Analog der eben beschriebenen Überführung von Ia in Va, verläuft auch diejenige von 3,7-Dichloriminodibenzyl (Ib) in das 3,7-Dichloriminostilben (Vb).

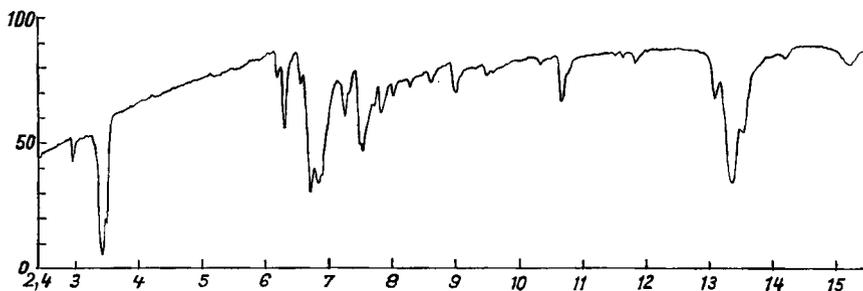


Fig. 2. IR.-Absorptionsspektrum von Iminodibenzyl (Nujol)

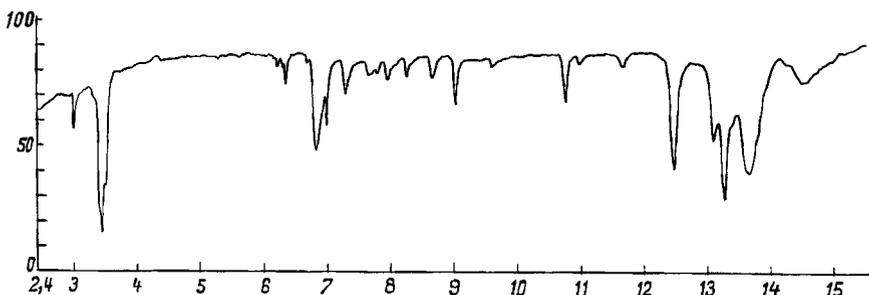


Fig. 3. IR.-Absorptionsspektrum von Iminostilben (Nujol)

Die Iminostilbene Va und Vb sind stark gelborange gefärbte Stoffe. Ihre Schmelzpunkte sind denjenigen der entsprechenden Verbindungen der Phenothiazinreihe ähnlich. Wie aus der Tabelle hervorgeht, verhalten sich auch die Löslichkeiten in Petroläther, Äther und Alkohol analog.

5-Acetyliminodibenzyl (IIa) lässt sich nach FRIEDEL-CRAFTS mit Acetylchlorid umsetzen, wobei eine zweite Acetylgruppe in die Molekel eingeführt wird. Die neu eingetretene Acetylgruppe befindet sich in Stellung 3¹²⁾, wofür in der Phenothiazinreihe Analogien gefunden werden können¹³⁾. Trotz Variation der Versuchsbedingungen konnte nur *eine* Acetylgruppe in den Kern eingeführt werden, was durch die Bildung eines Monophenylhydrazons bewiesen wurde. Die alkalische Hydrolyse von 3,5-Diacetyliminodibenzyl (IX) liefert das 3-Acetyliminodibenzyl (X). Durch Reduktion nach WOLFF-KISHNER in der Modifikation von HUANG-MINLON¹⁴⁾ wurde daraus 3-Äthyliminodibenzyl (XI) erhalten¹⁵⁾.

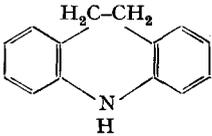
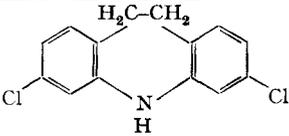
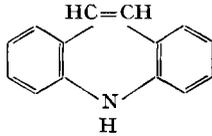
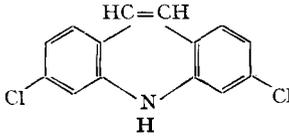
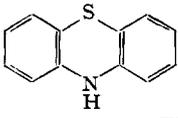
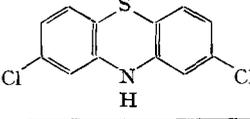
¹²⁾ J. R. GEIGY A.G., Belg. Pat. 591293.

¹³⁾ G. CAUQUIL & A. CASADARACE, Bull. Soc. chim. France 1955, 768; J. R. MASSI, J. COOKE & W. A. WALLIS, J. org. Chemistry 27, 1006 (1956).

¹⁴⁾ HUANG-MINLON, J. Amer. chem. Soc. 68, 2487 (1946).

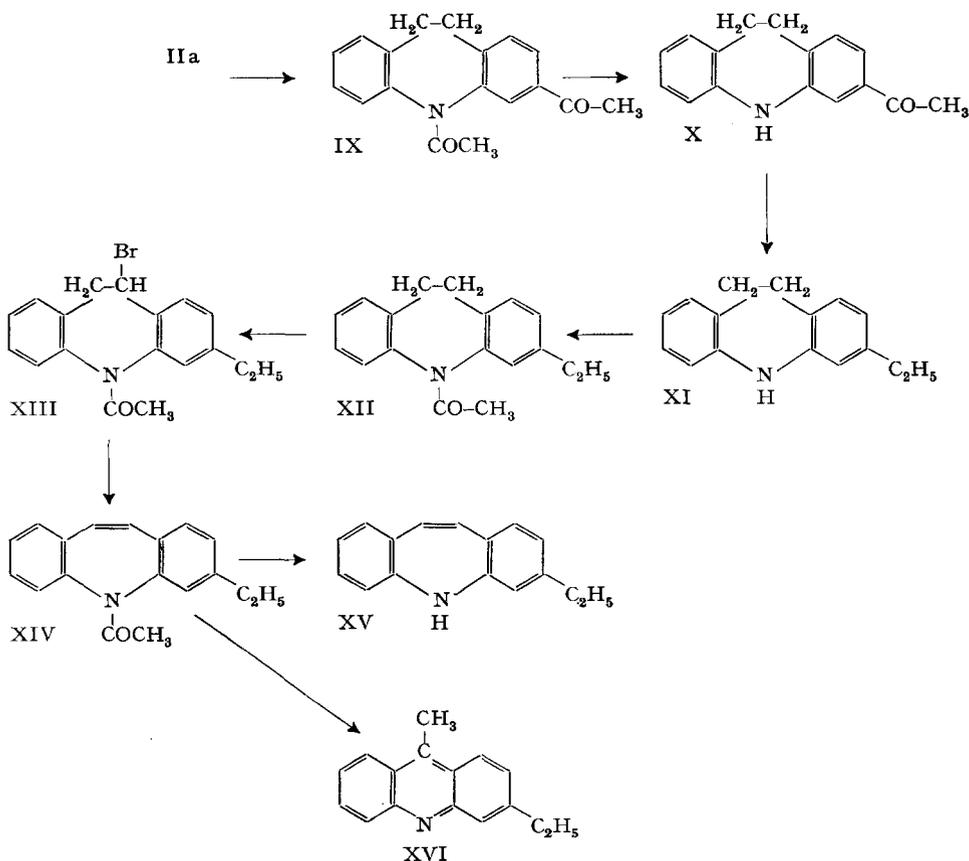
¹⁵⁾ J. R. GEIGY A.G., Belg. Pat. 585356.

Vergleich der Schmelzpunkte und Löslichkeiten einander entsprechender Iminodibenzyle,
Iminostilbene und Phenothiazine

Verbindungen	Smp.	Löslichkeiten bei Z. T. in		
		Petroläther g/100 ml	Äther g/100 ml	Alkohol 96-proz. g/100 ml
	108°	0,64	15,43	3,59
	114°	0,39	11,47	5,765
	206°	0,085	3,88	0,445
	282°	0,025	0,38	0,13
	188°	0,075	3,62	5,462
	284°	0,075	0,945	0,545

Analog der Reaktionsfolge I → V wurde auch das 3-Äthyliminodibenzyl (XI) über das 5-Acetylderivat (XII), das nicht kristallisiert erhalten werden konnte, in das 3-Äthyliminostilben (XV) übergeführt. Wird 5-Acetyl-3-äthyl-iminostilben (XIV) mit 45-proz. Bromwasserstoffsäure kürzere Zeit unter Rückfluss behandelt, so tritt die analoge Ringverengung ein und man erhält das 9-Methyl-3-äthyl-acridin (XVI). Die Iminostilbene sind Stoffe, deren Iminogruppe sich durch Natrium- oder Lithiumamid leicht metallieren lässt und somit für weitere Umsetzungen verschiedene Möglichkeiten bieten. Eine Anzahl basisch alkylierter Iminostilben-Derivate wurde dargestellt¹⁶⁾. Über die vergleichenden pharmakologischen Resultate dieser Stoffe haben DOMENJOZ & THEOBALD⁴⁾ berichtet.

¹⁶⁾ J. R. GEIGY A.G., Franz. Pat. 1196928.



Experimenteller Teil

Alle Smp. sind auf dem KOFLER-Block bestimmt.

1. *5-Acetyl-10-ethyliminodibenzyl* (IIa). 300 g Iminodibenzyl (Ia)⁵⁾ werden in 1000 ml abs. Benzol gelöst und unter Rühren zum Sieden erwärmt. Innerhalb 1/2 Stunde tropft man 173 g Acetylchlorid zu und hält anschliessend noch 4 Std. unter Rückfluss, bis kein Salzsäuregas mehr entweicht. Man kühlt ab, wäscht die benzolische Lösung gründlich mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und dampft im Vakuum ein, wobei Kristallisation eintritt. Zur Reinigung wird vorteilhaft aus der 1 1/2fachen Menge Alkohol umkristallisiert. Ausbeute 327 g (90%). Smp. 96–97°.

$C_{16}H_{15}ON$ (237,21) Ber. C 81,01 H 6,33 N 5,91% Gef. C 81,09 H 6,44 N 5,92%

2. *5-Acetyl-3,7-dichlor-10-ethyliminodibenzyl* (IIb). Darstellung analog IIa⁵⁾. Smp. 148–149° (Alkohol). $C_{16}H_{13}ONCl_2$ (306,11) Ber. C 62,75 H 4,25 N 4,54% Gef. C 62,82 H 4,25 N 4,67%

3. *5-Acetyl-10-brom-10-ethyliminodibenzyl* (IIIa). 23,7 g 5-Acetyl-10-ethyliminodibenzyl (IIa) werden in 200 ml Tetrachlorkohlenstoff gelöst und mit 18,9 g N-Bromsuccinimid versetzt. Unter starkem Rühren und unter Beleuchtung von zwei 200-Watt-Lampen¹⁷⁾ erwärmt man auf 60° Innentemperatur. Nach ca. 1 1/2 Std. wird die Reaktion leicht exotherm und die Temperatur steigt auf 62–68°. Durch Kühlung wird dieser Temperaturbereich eingehalten. Nach ca. 20–25 Min. ist die exotherme Reaktion abgeklungen. Man kühlt, saugt das Succinimid ab und wäscht mit Tetrachlorkohlen-

¹⁷⁾ Die Beleuchtung kann auch durch eine Eintauch-UV.-Lampe geschehen; in diesem Fall beträgt die Reaktionszeit nur ungefähr die Hälfte.

stoff nach. Das Filtrat wird im Vakuum (Badtemperatur 50°) vollständig eingengt. Durch Zusatz von abs. Äther kristallisiert das gesuchte Produkt nach längerem Stehen im Eisschrank. Es wird abgesaugt und aus wenig abs. Alkohol umkristallisiert. Smp. 118–119°. Das UV.-Spektrum zeigt eine Schulter bei ca. 280 m μ (log ϵ = 3,2; in Methanol). Im IR.-Spektrum (Methylenchlorid) Bande bei 5,97 μ (tert. Amidgruppe); (in Nujol) Banden bei 6,24, 6,30, 6,33, 6,72 und 13,02 μ (1,2-disubstit. Phenyl).

C₁₆H₁₄ONBr (316,12) Ber. C 60,76 H 4,43 N 4,43% Gef. C 61,57¹⁸⁾ H 4,67 N 4,53%

4. *5-Acetyliminostilben (IVa)*. 31 g IIIa, in 68 ml Alkohol gelöst, versetzt man mit 13 g 50-proz. Kalilauge. Die Reaktion ist exotherm; man sorgt durch eventuelle Kühlung, dass die Temperatur 60° nicht übersteigt. Nach ca. 1 Stunde gibt man 104 ml Wasser zu, kühlt ab und bringt das Acetyliminostilben (IVa) durch Reiben zum Kristallisieren. Man saugt ab, wäscht gründlich mit Wasser und kristallisiert nach dem Trocknen dreimal aus Äther um. Ausbeute 18,8 g (80%). Smp. 121–122°.

C₁₆H₁₃ON (235,19) Ber. C 81,70 H 5,52 N 5,96% Gef. C 81,36 H 5,74 N 5,83%

1,0 g Acetyliminostilben (IVa) wird in 20 ml abs. Alkohol gelöst und nach Zugabe von 0,5 g 5-proz. Pd-Kohle bei Raumtemperatur bis zum Stillstand hydriert. Aufnahme 109 ml H₂ (Theorie 95 ml). Man saugt vom Katalysator ab und erigt den Alkohol auf ein kleines Volumen ein, wobei Kristallisation eintritt. Man saugt ab und kristallisiert aus 30 ml Benzin um. Smp. 96–97°. Gibt mit authentischem Acetyliminodibenzyl (IIa) keine Depression.

5. *5-Acetyl-10,11-dibrom-iminodibenzyl (VIIa)*. Zu einer Lösung von 12 g 5-Acetyliminostilben (IVa) in 30 ml Chloroform wird unter Kühlung eine Lösung von 8 g Brom in 10 ml Chloroform getropft. Es tritt rasche Entfärbung ein. Nachdem alles Brom zugetropft ist, dampft man die leicht gelb gefärbte Lösung im Vakuum ein. Auf Zusatz von Äther kristallisiert das Dibromid aus und kann zur Analyse aus viel Äther umkristallisiert werden. Smp. 136–138° (Zers.). Das Präparat zersetzt sich bei längerem Stehen.

C₁₆H₁₃ONBr₂ (395,03) Ber. C 48,60 H 3,29 N 3,55% Gef. C 48,65 H 3,57 N 3,59%

6. *Iminostilben (Va)*. 23,5 g Acetyliminostilben (IVa) werden in einer Lösung von 14 g Kaliumhydroxyd in 70 ml abs. Alkohol 18 Std. unter Rückfluss gehalten. Nach dieser Zeit wird stark abgekühlt und die ausgeschiedenen orangefelben Kristalle abgesaugt. Man wäscht vorerst mit kaltem Alkohol, anschliessend mit Wasser, bis das Filtrat neutral abläuft. Die orangefelben Kristallnadeln kristallisiert man zuerst aus Alkohol und dann aus der 10fachen Menge Benzol um. Smp. 204–206°. Ausbeute 17,3 g (90%).

C₁₄H₁₁N (193,17) Ber. C 87,05 H 5,70 N 7,25% Gef. C 86,82 H 5,54 N 7,13%

1,0 g Iminostilben wird in 50 ml abs. Alkohol gelöst und unter Rühren innerhalb 10 Min. 3 g Natrium eingetragen. Man hält solange im Sieden, bis das Natrium vollständig verschwunden ist und engt dann stark ein. Nach Zugabe von Wasser wird ausgeäthert und nach dem Trocknen eingengt. Der aus Iminodibenzyl bestehende Rückstand wird aus Benzin (Sdp. 80–120°) umkristallisiert. Smp. 108°. Ausbeute 800 mg.

1,0 g Iminostilben wird in 20 ml abs. Alkohol suspendiert und in Gegenwart von 0,5 g 9-proz. Pd-Kohle bei Raumtemperatur hydriert. Nach 35 Min. sind 131 ml H₂ (Theorie 116 ml) aufgenommen. Man saugt vom Katalysator ab und engt vollständig ein. Das entstandene Iminodibenzyl kann aus Benzin umkristallisiert werden. Smp. 107–108°. Ausbeute 860 mg.

7. *Iminodibenzyl-5-carbonsäure-äthylester*. In einem 4-Hals-Rührkolben mit Thermometer, Tropftrichter und Gaseinleitungsrohr löst man 57 g Iminodibenzyl in 400 ml abs. Benzol. Man gibt eine Suspension von 12 g Natriumamid in Toluol zu und hält anschliessend unter Einleitung von Stickstoff 2 Std. unter Rückfluss. Man kühlt auf Zimmertemperatur ab, gibt 33 g Chlorkohlensäureester zu und hält anschliessend 4 Std. unter Rückfluss. Nach dem Abkühlen wird mit Wasser zersetzt und die Benzolschicht abgehoben und gründlich mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingengt, wobei Kristallisation eintritt. Man saugt ab und kristallisiert aus Äther-Petroläther um. Ausbeute 77 g (85%). Smp. 95°.

C₁₇H₁₇O₂N (267,24) Ber. C 76,41 H 6,37 N 5,24% Gef. C 76,22 H 6,18 N 5,51%

¹⁸⁾ Der zu hohe C-Wert spricht für die Anwesenheit von unverändertem Acetyliminodibenzyl.

8. *Iminostilben-5-carbonsäure-äthylester*. 27 g Iminodibenzyl-5-carbonsäure-äthylester und 18 g Bromsuccinimid werden in 200 ml Tetrachlorkohlenstoff gelöst und unter starker Beleuchtung zum Sieden erwärmt. Nach ca. 4 Std. schwimmt alles Succinimid auf der Oberfläche. Man kühlt ab, saugt das Succinimid ab und wäscht mit etwas Tetrachlorkohlenstoff nach. Das Lösungsmittel wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum völlig eingengt. Der ölige Rückstand wird zur Reinigung in 400 ml Benzin aufgenommen, von etwas Harz abfiltriert und wieder im Vakuum vollständig eingedampft. Der ölige Rückstand (24 g) wird in 60 ml Alkohol gelöst und mit 10 g 50-proz. Ätzkalilösung versetzt, wobei die Temperatur auf 40° steigt. Man lässt 2 Std. bei Zimmertemperatur stehen und kühlt dann auf -5° ab, wobei der gesuchte Ester auskristallisiert. Man saugt ab, wäscht gründlich mit Wasser und kristallisiert nach dem Trocknen aus Äther um. Ausbeute 16 g (60%). Smp. 126–128°. UV.-Maxima bei 210, 233, 283 m μ (log ϵ = 4,53, 4,20, 4,00; Methanol). Im IR.-Spektrum sind die Bande bei 5,68 μ (Methylenchlorid) der Urethangruppe, die Banden bei 6,24, 6,35, 6,69 μ den Arylbanden zuzuordnen.

C₁₇H₁₅ON₂ (265,22) Ber. C 76,98 H 5,66 N 5,28% Gef. C 76,90 H 5,55 N 5,30%

9. *Iminostilben (Va) aus Iminostilben-5-carbonsäure-äthylester*. 5,0 g Iminostilben-5-carbonsäure-äthylester werden in 15 ml abs. Alkohol gelöst und mit einer Lösung von 3 g Kaliumhydroxyd in 1 ml Wasser versetzt. Man hält 20 Std. unter Rückfluss. Nach dem Abkühlen werden die Kristalle abgesaugt und mit Wasser gründlich gewaschen. Nach dem Trocknen wird aus Benzol umkristallisiert. Ausbeute 1,8 g (50%). Smp. 204–206°. Keine Depression mit Iminostilben, das aus der Acetylverbindung VI dargestellt wurde.

10. *9-Methylacridin (VIa)*. 5,0 g Acetyliminostilben (IVa) werden mit 80 ml 48-proz. Bromwasserstoffsäure 1/2 Std. unter Rückfluss gehalten. Nach dem Abkühlen wird durch etwas Glaswolle filtriert und stark mit Wasser verdünnt. Die klare Lösung wird mit konz. Natronlauge alkalisch gestellt und das ausgeschiedene Öl in Äther aufgenommen. Nach dem Waschen mit Wasser wird über Pottasche getrocknet und stark eingengt, wobei Kristallisation eintritt. Man saugt ab und wäscht mit wenig kaltem Äther: Smp. 117–118°¹⁹⁾. Ausbeute 3 g.

C₁₄H₁₁N (193,17) Ber. C 87,05 H 5,70 N 7,25% Gef. C 86,78 H 5,55 N 7,00%

Das mit alkoholischer Salzsäure bereitete *Hydrochlorid* schmilzt bei 274–280° (Zers.).

C₁₄H₁₂NCl (229,62) Ber. C 73,20 H 5,23 N 6,10% Gef. C 73,03 H 5,38 N 6,18%

Das mit alkoholischer Pikrinsäurelösung dargestellte *Pikrat* besitzt den Smp. 218–220°.

C₂₀H₁₄O₇N₄ (422,25) Ber. C 56,87 H 3,39 N 13,27% Gef. C 56,72 H 3,25 N 12,99%

11. *5-Acetyl-3,7-dichlor-10-brom-iminodibenzyl (IIIb)*. 53 g 5-Acetyl-3,7-dichlor-iminodibenzyl (IIb) werden in 500 ml trockenem Tetrachlorkohlenstoff gelöst und mit 37 g Bromsuccinimid versetzt. Unter starkem Rühren und Belichten wird auf 60° erwärmt. Man hält die Innentemperatur genau bei 60–61°. Nach ca. 1 1/2 Std. setzt eine schwache exotherme Reaktion ein, die durch entsprechendes Kühlen bei 62–64° gehalten wird. Nach ca. 1/2 Std. ist die exotherme Reaktion abgeklungen, worauf stark abgekühlt wird. Man saugt vom rein weissen Succinimid ab und dampft die Tetrachlorkohlenstofflösung im Vakuum ein. Der Rückstand kristallisiert auf Zugabe von wenig Alkohol. Smp. 154–156°. Ausbeute 58 g (90%).

C₁₆H₁₂ONCl₂Br (385,03) Ber. C 49,87 H 3,12 N 3,64% Gef. C 50,14 H 3,22 N 3,41%

12. *5-Acetyl-3,7-dichlor-iminostilben (IVb)*. 58 g 5-Acetyl-3,7-dichlor-10-brom-iminodibenzyl (IIIb) werden in 150 ml Alkohol gelöst und mit 25 g 50-proz. Kalilauge versetzt. Es scheidet sich sofort Kaliumbromid ab und die Lösung erwärmt sich auf 60°. Nach ca. 1/2 Std. gibt man 150 ml Wasser zu, kühlt ab, saugt die ausgeschiedenen Kristalle ab und wäscht mit wenig eiskaltem Alkohol. Smp. 184–185°. Ausbeute 41 g (90%).

C₁₆H₁₁ONCl₂ (304,16) Ber. C 63,16 H 3,62 N 4,61% Gef. C 62,65 H 3,60 N 4,45%

13. *3,7-Dichloriminostilben (Vb)*. 40 g 5-Acetyl-3,7-dichlor-iminostilben (IVb) werden in einer Lösung von 26 g Kaliumhydroxyd in 130 ml abs. Alkohol 4 Std. unter Rückfluss gehalten. Anschließend kühlt man auf 0° ab und saugt die ausgeschiedenen orangen Blättchen ab, wäscht mit wenig Alkohol und anschließend mit Wasser neutral. Nach dem Trocknen wird aus viel heissem Aceton umkristallisiert. Ausbeute 33 g (95%). Zur Analyse wird im Molekularkolben bei

¹⁹⁾ D. P. CRAIG & L. N. SHORT, J. chem. Soc. 1945, 419.

190–200°/0,001 Torr destilliert und anschliessend aus Aceton umkristallisiert. Smp. 282°. UV.-Maxima bei 241, 267, 304 m μ (log ϵ = 4,33, 4,73, 3,38; 96-proz. Alkohol). Das IR.-Spektrum zeigt folgende Banden (Nujol): 3,05 μ (N–H), 6,29, 6,36, 6,42, 6,76 μ (Arylbanden).

C₁₄H₉NCl₂ (262,13) Ber. C 64,12 H 3,44 N 5,34% Gef. C 63,86 H 3,54 N 5,08%

14. *3,5-Diacetylaminodibenzyl (IX)*. 11,9 g 5-Acetylaminodibenzyl (IIa) und 15 g Acetylchlorid, in 30 ml Schwefelkohlenstoff gelöst, lässt man unter starkem Rühren zu 30 g Aluminiumchlorid in 60 ml Schwefelkohlenstoff tropfen. Man rührt vorerst eine Stunde bei Zimmertemperatur und anschliessend 16 Std. unter Rückfluss. Nach dieser Zeit wird stark abgekühlt und der überstehende Schwefelkohlenstoff abgossen. Der zähe schwarze Rückstand wird in ein Gemisch von 100 Teilen Eis und 2,2 g konz. Salzsäure eingetragen. Die nach längerem Rühren ausgeschiedenen Kristalle werden abgesaugt, mit Wasser gründlich gewaschen und nach dem Trocknen aus viel Äther umkristallisiert. Smp. 143–144°. Ausbeute 7 g (50%).

C₁₈H₁₇O₂N (279,24) Ber. C 77,42 H 6,09 N 5,02% Gef. C 77,53 H 6,01 N 4,98%

200 mg der Diacetylverbindung IX werden mit 1,0 g Phenylhydrazin 2 Std. auf dem Dampfbad gehalten. Nach dem Abkühlen verdünnt man mit Wasser und schüttelt das *Phenylhydrazon* mit Äther aus. Die ätherische Lösung wird mit verd. Salzsäure gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand kristallisiert aus Alkohol: Smp. 170–171°. Ausbeute 264 mg (87%).

C₂₄H₂₃ON₃ (369,33) Ber. C 78,02 H 6,23 N 11,38% Gef. C 77,72 H 6,53 N 11,53%

15. *3-Acetylaminodibenzyl (X)*. 3,0 g 3,5-Diacetylaminodibenzyl (IX) werden in 50 ml Alkohol gelöst und mit 0,5 g Kaliumhydroxyd in 2 ml Wasser 12 Std. unter Rückfluss gehalten. Anschliessend giesst man auf Wasser und extrahiert erschöpfend mit Äther. Die ätherische Lösung wird gewaschen und getrocknet. Nach Eindampfen hinterbleibt der gesuchte Stoff. Er wird aus Alkohol umkristallisiert. Smp. 156–157°. Ausbeute 2,3 g (90%).

C₁₆H₁₅ON (237,21) Ber. C 81,01 H 6,33 N 5,91% Gef. C 80,78 H 6,36 N 5,82%

16. *3-Äthyliminodibenzyl (XI)*. 6,0 g 3-Acetylaminodibenzyl (X) 4,15 g Kaliumhydroxyd, 4,2 g Hydrazinhydrat und 33 ml Äthylenglykol werden 3 Std. unter Rückfluss gehalten. Dann wird der Rückflusskühler durch einen absteigenden Kühler mit Thermometer ersetzt und abdestilliert, bis der Sdp. 195° erreicht ist. Man hält anschliessend 4 Std. unter Rückfluss, kühlt ab und giesst in Wasser. Das ausgeschiedene Öl wird in Äther aufgenommen, gründlich mit Wasser gewaschen und getrocknet. Der Ätherrückstand kristallisiert auf Zusatz von Benzin. Zur Reinigung wird im Molekularkolben bei 120–130°/0,005 Torr destilliert und aus Äther-Pentan umkristallisiert. Smp. 90–92°. Ausbeute 3,4 g (60%). Das UV.-Spektrum zeigt Maxima bei 210 und 290 m μ (log ϵ = 4,54 und 4,33; MeOH). Das IR.-Spektrum zeigt folgende Banden (CH₂Cl₂): 2,93 μ (N–H-Bande), 6,18, 6,31, 6,53/6,71 μ (Arylbanden), 11,38/12,21, 13,46 (1,2-di- und 1,2,4-trisubstituiertes Phenyl).

C₁₆H₁₇N (223,23) Ber. C 86,10 H 7,62 N 6,28% Gef. C 86,22 H 7,57 N 6,41%

17. *5-Acetyl-3-äthyl-iminodibenzyl (XII)*. 20 g 3-Äthyliminodibenzyl (XI) werden in 100 ml Benzol gelöst und bei Siedetemperatur tropfenweise mit 8,5 g Acetylchlorid versetzt. Nach dem Zutropfen hält man noch 3½ Std. im Sieden. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel im Vakuum vollständig eingedampft und der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Sdp. 0,006 = 165–167°. Das Destillat kristallisiert auf Zusatz von Petroläther und wird aus diesem Lösungsmittel umkristallisiert: Smp. 84–85°. Ausbeute 18 g (76%). Das UV.-Spektrum zeigt Schulter bei 239 m μ (log ϵ = 3,77), Maximum bei 269,5 m μ (log ϵ = 3,02; 96-proz. Alkohol). Das IR.-Spektrum zeigt folgende Banden (Nujol): 5,98 μ (tert. Amid), 6,18, 6,32, 6,37, 6,65, 6,71 μ (Arylbanden).

C₁₈H₁₉ON (265,25) Ber. C 81,51 H 7,17 N 5,28% Gef. C 81,23 H 7,02 N 5,25%

18. *3-Äthyliminostilben (XV)*. 13 g Acetylderivat XII werden in 130 ml Tetrachlorkohlenstoff gelöst und nach Zugabe von 9,2 g Bromsuccinimid unter starkem Rühren und Belichtung mit einer 200-Watt-Lampe auf 60° erwärmt. Nach ca. 1 Std. tritt eine exotherme Reaktion auf, die durch Kühlung bei 60–63° gehalten wird. Nach ca. 1½ Std. ist die Reaktion beendet. Man kühlt ab und saugt das Succinimid ab. Das Filtrat wird im Vakuum von Lösungsmitteln befreit und der Rückstand in 40 ml Alkohol aufgenommen und mit 3,5 g Kaliumhydroxyd in 4 ml Wasser

versetzt. Die Kaliumbromid-Abscheidung beginnt sofort. Nach einer Stunde wird mit Wasser verdünnt und ausgeäthert. Die ätherische Lösung wird gewaschen, getrocknet und eingeeignet. Es hinterbleibt ein Rückstand (12 g), der trotz Chromatographie an Alox nicht kristallisierte. 8 g dieses Rückstandes werden in 5 g Kaliumhydroxyd in 30 g abs. Alkohol 24 Std. unter Rückfluss gehalten. Nach dieser Zeit wird abgekühlt und abgesaugt. Man wäscht mit wenig Alkohol und anschliessend mit Wasser neutral. Nach dem Trocknen wird aus Benzol umkristallisiert: Smp. 186°. Ausbeute 4 g (40%). UV.-Maxima bei 262, 290 (Schulter), 367 m μ (log ϵ = 4,65, 3,60, 3,00; Cyclohexan). Das IR.-Spektrum zeigt folgende Banden: 2,95 μ (CH₂Cl₂) (N-H-Bande), 6,18, 6,24, 6,31, 6,64 μ (Nujol) (Arylbanden).

C₁₆H₁₅N (221,21) Ber. C 86,88 H 6,79 N 6,34% Gef. C 86,60 H 6,55 N 6,28%

19. 9-Methyl-3-äthyl-acridin (XVI). 5,3 g des öligen Acetylderivates XIV werden mit 80 ml 48-proz. Bromwasserstoffsäure $\frac{3}{4}$ Std. im Sieden gehalten. Nach dem Abkühlen wird durch etwas Glaswolle filtriert und mit Wasser stark verdünnt. Die klare Lösung wird alkalisch gestellt und das ausfallende Öl mit Äther extrahiert. Nach dem Waschen wird getrocknet und eingeeignet. Das zurückbleibende Öl wird mit alkoholischer Salzsäure versetzt, wobei das Hydrochlorid des 3-Äthyl-9-methyl-acridins auskristallisiert und aus Alkohol-Äther umkristallisiert wird. Smp. 241–245°. Das UV.-Spektrum zeigt Maxima bei 255 und 357 m μ (log ϵ = 5,13, 4,24; 96-proz. Alkohol). Das IR.-Spektrum wies folgende charakteristische Banden auf (Nujol): 4,18, 5,24 μ (\triangleright -N⁺), 6,31, 6,43, Schulter 6,70 μ (Arylbanden).

C₁₆H₁₈NCl (257,68) Ber. C 74,56 H 6,21 N 5,44% Gef. C 74,55 H 6,33 N 5,34%

Für wertvolle Mithilfe möchten wir den Herren Dr. E. GIROD (IR.-Spektren), R. DELLEY (UV.-Spektren), Dr. H. URWYLER (Hydrierungen) und Dr. H. WAGNER (Mikroanalysen) danken. Für die Hilfe bei der Abfassung des Manuskriptes danken wir den Herren Dres. D. A. PRINS und M. ZIMMERMANN. Die UV.-Spektren sind auf einem Spektrographen BECKMAN DK-2, die IR.-Spektren auf einem Spektrographen PERKIN-ELMER, Mod. 21 (NaCl-Prisma), aufgenommen.

SUMMARY

A preparation of iminostilbene in good yield is described. The properties and some of the reactions of this compound are discussed.

Wissenschaftliche Laboratorien der
J. R. GEIGY A.-G., Basel

88. Über Benzo-bis-imidazole¹⁾

von A. MARXER

(4. III. 61)

Vor einiger Zeit haben wir in einer vorläufigen Mitteilung¹⁾ neue *Chinone und Hydrochinone der Benzo-bis-imidazol-Reihe* beschrieben. Nach Abschluss der pharmakologischen Untersuchungen möchten wir nun über diese Verbindungsklasse im Zusammenhang berichten.

Die grosse Reaktionsfähigkeit der Chloratome im 2,5-Dichlor-3,6-bis-acetamidobenzochinon (I), im Gegensatz zur geringen Reaktionsbereitschaft im 2,5-Dichlor-3,6-diaminobenzochinon, hatte uns seinerzeit veranlasst, die Umsetzung von I mit Äthylenimin zu untersuchen²⁾. In der Folge wurden u. a. auch primäre Amine als

¹⁾ Vortrag an der Winterversammlung der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft vom 15. 2. 1958. A. MARXER, *Chimia* 12, 121 (1958).

²⁾ A. MARXER, *Helv.* 40, 502 (1957).