

# Über die Synthese von 2-substituierten Imidazo-(c)-pyridinen aus 3,4-Diaminopyridin

VON WOLFGANG KNOBLOCH<sup>1)</sup> und HEINZ KÜHNE<sup>2)</sup>

Mit 3 Abbildungen

## Inhaltsübersicht

In der vorliegenden Arbeit wird gezeigt, daß 3,4-Diaminopyridin im Vergleich zum o-Phenylendiamin nur wenigen Ringschlußmethoden zugänglich ist, wobei im einzelnen sehr energische Reaktionsbedingungen erforderlich sind. Vom 3,4-Diaminopyridin sowie von den daraus hergestellten Imidazo-(c)-pyridinen wurden die UV-Spektren aufgenommen und aus den Titrationskurven die Dissoziationskonstanten berechnet. Es ließ sich in Übereinstimmung mit anderen Autoren<sup>3)</sup> zeigen, daß das 3,4-Diaminopyridin in einer „chinoxaliden“ Struktur als Imino-aminopyridin vorliegen muß.

In früheren Arbeiten wurde die Synthese verschiedener Purinantagonisten der Benzimidazolreihe beschrieben<sup>4)</sup>. Wir versuchten, unsere Ergebnisse auf heterocyclische Systeme, unter anderen auf das 3,4-Diaminopyridin zu übertragen. Das nach REITHMANN<sup>5)</sup> hergestellte Diamin sollte dann mit Hilfe einer der zahlreichen Ringschlußmethoden zum 2-Chlormethylimidazo-(c)-pyridin umgewandelt werden, um dieses dann nach Umsetzung mit Diäthanolamin mit Hilfe von Thionylchlorid in eine N-Lost-Verbindung umzuwandeln.

Die Möglichkeiten der Herstellung von 2-substituierten Imidazo-(c)-pyridinen aus dem 3,4-Diaminopyridin können nicht direkt aus der Darstellung entsprechender Benzimidazole aus dem o-Phenylendiamin gefolgert werden. Das ergibt sich schon aus der Tatsache, daß das o-Phenylendiamin in seinen Reaktionen nicht einfach durch ein hetero-

<sup>1)</sup> W. KNOBLOCH u. H. SCHÄFER (siehe vorhergehende Mitt.).

<sup>2)</sup> H. KÜHNE, Diplomarbeit Berlin 1958.

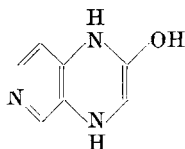
<sup>3)</sup> R. WEIDENHAGEN u. U. WEEDEN, Ber. dtsch. chem. Ges. **71**, 2347 (1938). R. WEIDENHAGEN u. J. TRAIN, Ber. dtsch. chem. Ges. **75**, 1936 (1942); U. WACHS-WEEDEN, Dissertation, Berlin 1939.

<sup>4)</sup> W. KNOBLOCH u. H. NIEDRICH, IV. Mitt. Chem. Ber. **91**, 2562 (1958); W. KNOBLOCH, III. Mitt. Chem. Ber. **91**, 2557 (1958).

<sup>5)</sup> REITHMANN (Mitteilung); Ber. dtsch. chem. Ges. **69**, 2692 (1936).

cyclisches o-Diamin ersetzt werden kann. Weder der Umsatz von Carbonsäuren, deren Estern oder Chloriden führte zu dem gewünschten Imidazolringschluß. Erhitzen der genannten Komponenten mit oder ohne Lösungsmittel, auch im geschlossenen Gefäß, ergab entweder unumgesetztes Ausgangsmaterial oder führte zu acylierten Produkten. Die Reaktionsbehinderung, die offensichtlich durch die Elektronenverteilung am Heteroring wirksam ist, kann auch durch  $H^+$ -Ionen-Katalyse nicht überwunden werden. Die WEIDENHAGENSche Kupferacetat-Aldehyd-Methode<sup>6)</sup>, die im allgemeinen auch bei reaktionsträgen Diaminen noch zum Erfolg führt, versagt beim 3,4-Diaminopyridin in den meisten Fällen. Sogar die reaktionsfreudigen Acyliminoäther gingen in ihrer Reaktion über eine Säureamidbildung nicht hinaus.

Völlig anders dagegen verhielten sich die funktionell substituierten Carbonsäuren wie Chloressigsäure und Glykolsäure. Chloressigsäure ergibt sowohl beim Verschmelzen als auch beim Erhitzen im Bombenrohr ein chlorfreies Produkt, welches sich nach entsprechender Aufarbeitung als 6-Aza-2-hydroxychinoxalin identifizieren ließ.



In beiden Fällen erstarrt das Umsetzungsprodukt zum Ende der Reaktion unter Bildung eines Hydrochlorids. Aus der wäßrigen Lösung desselben erhält man mit  $NH_4OH$  die freie Base, die in Wasser schwer löslich ist. Die Struktur konnte durch Analyse und Mischschmelzpunkt mit auf anderem Wege hergestellten Material bewiesen werden. Diese Reaktion zeigt, daß das stärker positivierende Chloratom leichter mit der reaktionsbehinderten Aminogruppe reagiert, als der schwächer negative Carbonylsauerstoff der Carbonamidgruppe.

Mit Glykolsäure erhält man dagegen überraschend leicht das 2-Hydroxymethylimidazo-(c)-pyridin. Beim Erhitzen der Komponenten im Wasserstrahlvakuum auf  $100^\circ$  und einem Molverhältnis von 1:1,5 bis 1:2 konnte mittels eines Wasserabscheiders der Verlauf der Reaktion verfolgt werden. Nach kurzem, aber stürmischem Aufsieden hörte der Wasseraustritt auf, um bei Erhöhung der Temperatur auf  $170^\circ$  erneut einzusetzen.

Bei länger andauerndem Erhitzen oder Erhöhung der Temperatur auf über  $200^\circ$  ging die Wasserabspaltung über das stöchiometrische

<sup>6)</sup> R. WEIDENHAGEN, Ber. dtsch. chem. Ges. **69**, 2270 (1936).

Maß hinaus und man erhielt uneinheitliche, sehr schwer trennbare Produkte. Das gleiche Verhalten konnte beobachtet werden, wenn mehr als 2 Mol Glykolsäure auf 1 Mol Diamin eingesetzt wurden. In diesem Fall bildeten sich Ester der Glykolsäure mit der Hydroxylgruppe des 2-Hydroxyimidazo-(c)-pyridins. Die erhaltene 2-Hydroxyverbindung unterscheidet sich sowohl im chemischen Verhalten als auch im Ultraviolettpektrum (Maxima bei 247 und 268  $m\mu$ ) von dem isomeren 2-Hydroxy-6-azachinoxalin (225 und 316  $m\mu$ ). Zum weiteren Strukturbeweis wurde die Verbindung in das 2-Chlormethylimidazo-(c)-pyridin überführt.

Ersetzte man beim Verschmelzen der Glykolsäure mit dem 3,4-Diaminopyridin dieses durch das Monohydrochlorid, so blieb die Reaktion bei 150° stehen, nachdem 1 Mol Wasser zur Abscheidung gekommen war. Erhöhung der Temperatur auf über 200° erbrachte hierbei gar keine Veränderung. Es wurde ausschließlich das Monoglykolamid des 3,4-Diaminopyridins als Reaktionsprodukt erhalten. Hieraus läßt sich auch das Versagen des säurekatalysierten Ringschlußverfahrens nach PHILLIPS<sup>7)</sup> erklären. Es konnte an Hand zahlreicher Versuche festgestellt werden, daß auch hierbei die Reaktion bei der Monoacylamidstufe stehen bleibt.

Der glatte Reaktionsverlauf mit der freien Glykolsäure läßt sich durch die Eigenschaft dieser Säure, bei Erwärmen auf etwas über 100° ihr Anhydrid zu bilden, erklären. Ob eine Acylamidbildung der Anhydridentstehung vorausläuft, oder ob der Reaktionsablauf im umgekehrten Sinne verläuft, konnte nicht eingehend geklärt werden, da die Reaktion nach ihrem Einsetzen spontan abläuft, so daß Zwischenstufen nicht faßbar waren. Mit Hilfe von Acetanhydrid ließ sich jedoch eindeutig zeigen, daß ausschließlich das Anhydrid für die Imidazolbildung verantwortlich ist. Bei Anwendung verschiedener Gemische von Essigsäure und Acetanhydrid konnte nach 2stündigem Rückflußkochen nur jeweils soviel 2-Methylimidazo-(c)-pyridin isoliert werden, wie Acetanhydrid eingesetzt worden war. Der Rest war Monoacetylprodukt und freies 3,4-Diaminopyridin. Versuche, dieses Verfahren auf andere Carbonsäureanhydride, z. B. das Chloressigsäureanhydrid, zu übertragen, schlugen fehl.

Die Überführung der oben erhaltenen Hydroxymethylverbindung in die Chlormethylverbindung verläuft mit Thionylchlorid in Chloroform in heterogener Reaktion mit guter Ausbeute.

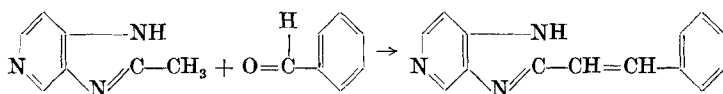
---

<sup>7)</sup> M. A. PHILLIPS, J. chem. Soc. London 1928, 2393.

Mit der Darstellung des 2-Hydroxymethylimidazo-(c)-pyridins wurde ein Schlüsselprodukt für die Synthese 2-substituierter Imidazo-(c)pyridine gefunden.

Für weitere Umsetzungen mußte nun die Reaktionsfähigkeit der 2-Chlormethylgruppe untersucht werden. Diese sonst sehr reaktionsfreudige Gruppe zeigte schon bei den 2-Chlormethylbenzimidazolen ein besonderes Verhalten<sup>8)</sup>. Bekanntlich gibt sie keine GRIGNARD-Verbindung und läßt sich mit Alkalien titrieren, das heißt, sie ist äußerst labil. Anders jedoch beim 2-Chlormethylimidazo(c)-pyridin. Bei mehrtägigem Stehen einer wäßrigen Lösung dieser Verbindung bei pH 8–9 in wäßrigem Ammoniak und anschließendem Erwärmen auf 80–90° fand keinerlei Veränderung am Molekül statt. Die Neigung dieser Verbindung zur Hydrolyse ist weitaus geringer als bei den entsprechenden Benzimidazolderivaten. Mit sekundären Aminen läßt sie sich unter Chlorwasserstoffabspaltung jedoch in guten Ausbeuten zu den entsprechenden tertiären Aminen umsetzen. So gelang die Umsetzung mit Diäthanolamin in Isopropanol in Gegenwart von  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ .

Ähnlich different verhält sich das 2-Methylderivat. FISCHER<sup>9)</sup> zeigte bereits 1892, daß die Reaktionsfähigkeit der Methylgruppe im 2-Methylbenzimidazol im Gegensatz zu anderen heterocyclischen Basen, wie z. B.  $\alpha$ -Picolin gegenüber Aldehyden deutlich herabgesetzt ist. Durch Substitution am heterocyclischen Imidstickstoff kann sie soweit erhöht werden, daß eine Kondensation der 2-Methylgruppe mit p-Dimethylaminobenzyldehyd in Gegenwart von Piperidinacetat gelingt. Beim 2-Methylimidazo-(c)-pyridin bedarf es weitaus härterer Bedingungen. Mit Benzaldehyd konnte durch Erhitzen im Bombenrohr auf 180–190° das 2-Styrylimidazo-(c)-pyridin erhalten werden. Mit anderen substituierten Aldehyden gelingt eine Kondensation auch unter diesen extremen Bedingungen nicht mehr.

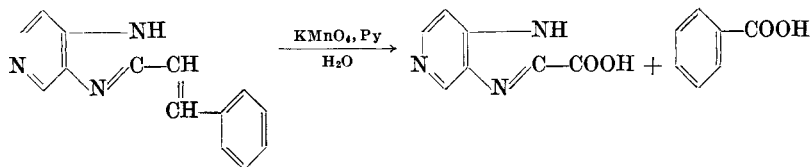


Das erhaltene Styrylderivat diente zur Darstellung der Imidazo-(c)-pyridincarbonsäure-2. Sie konnte durch Permanganatoxydation in Pyridin ohne Schwierigkeiten erhalten werden<sup>10)</sup>.

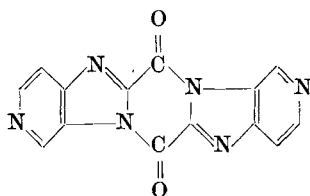
<sup>8)</sup> Siehe auch A. E. KING u. R. M. ACHESON, J. chem. Soc. London **1949**, 1396.

<sup>9)</sup> E. FISCHER, Ber. dtsh. chem. Ges. **25**, 2838 (1892).

<sup>10)</sup> S. ROSEMAN, J. Amer. chem. Soc. **75**, 3854 (1953).



In Analogie zur Benzimidazolcarbonsäure läßt sich mit Thionylchlorid nicht das Säurechlorid, sondern nur ein Kondensationsprodukt von 2 Mol. Carbonsäure erhalten. Dieses Produkt bildet beim Stehen an feuchter Luft die Säure zurück<sup>11)</sup>.



Dieses innere Säureimid kann ebenfalls mittels Alkohol in die Ester oder mit Aminen in die Amide überführt werden.

### Diskussion der UV-Absorptionsspektren

Zur weiteren Erkenntnis des unterschiedlichen Verhaltens der Imidazo-(c)-pyridine zu den entsprechenden Benzimidazolen wurden die

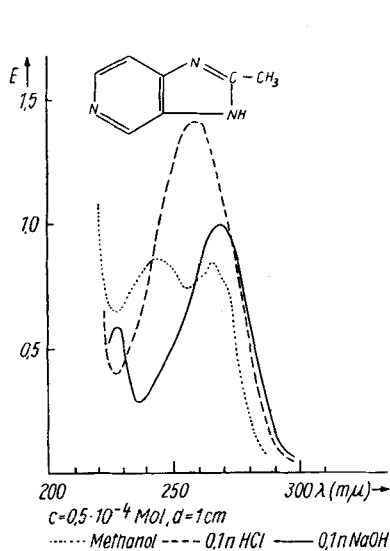


Abb. 1

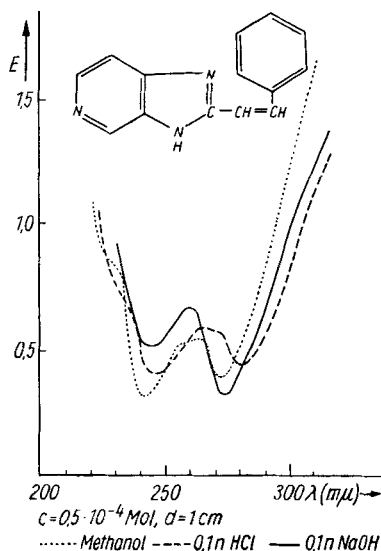


Abb. 2

<sup>11)</sup> FRIEDMAN, J. allg. Chem. (russ.) **26**, 616 u. 865 (1956).

UV-Spektren aufgenommen, wobei sich ebenfalls charakteristische Merkmale dieser Verbindungsklasse ergaben. Die Absorptionskurven der Imidazo-(c)-pyridine lassen sich nicht auf die der entsprechenden Benzimidazole zurückführen. Der amphotere Charakter dieser Verbindungen läßt sich aus einer Verschiebung um etwa  $10\text{ m}\mu$  nach dem langwelligen Bereich im Alkalischen erkennen. Eine Ausnahme macht lediglich das 2-Styrylimidazo-(c)-pyridin, welches die Rotverschiebung nur angedeutet zeigt (Abb. 1 u. 2). Dagegen ist hierbei die Intensität erheblich größer. Das findet seine Erklärung in der durchgehenden aromatischen Struktur dieser Substanz, da die aliphatische Doppelbindung sowohl zum Heteroringsystem als auch zum Phenylring in Konjugation steht. Das zeigt sich auch in der bei  $300\text{ m}\mu$  beginnenden hohen Absorptionsbande, die bei allen anderen Spektren fehlt.

Die Aufspaltung der Absorptionsbande zwischen  $200$  und  $300\text{ m}\mu$  in 2 Maxima, wie sie sonst bei den Benzimidazolen typisch ist, ist nur beim 2-Methylimidazo(c)-pyridin deutlich ausgeprägt ( $243$  und  $265\text{ m}\mu$ ), bei der Hydroxymethylverbindung und den anderen lediglich angedeutet.

Das Fehlen der Aufspaltung im Alkalischen ist nicht dem besonderen Einfluß des Lösungsmittels zuzuschreiben, sondern muß auf eine Ionenbildung zurückgeführt werden. Das zeigt sich auch bei der 2-Carbonsäure, die ja bereits im neutralen Medium polaren Charakter trägt. Ihr Spektrum zeigt keinerlei Aufspaltung.

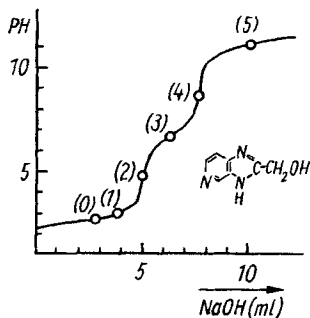


Abb. 3

### Berechnung der Basizitätskonstanten

Die Berechnung der Basizitätskonstanten wird am Beispiel des 2-Hydroxymethylimidazo-(c)-pyridins im einzelnen gezeigt. (Man vergleiche Abb. 3.)

Tabelle 1

Punkt	Volumen ml	Konzentration ( $c \cdot 10^{-3}$ )	log Konz. ( $\dots + 3$ )	pH
0	52,9	4,43	0,646	2,7
1	54,0	4,34	0,637	2,95
2	55,1	4,25	0,628	4,8
3	56,4	4,15	0,618	6,7
4	57,6	4,07	0,609	8,7
5	60,0	3,90	0,591	11,2

Einwaage an freier Base: 0,0349 g =  $2,34 \cdot 10^{-4}$  Mol. Die Werte der Tab. 1 werden in die entsprechenden Formeln eingesetzt.

$$\text{Punkt 0: } K_{B2} = \frac{K_W \cdot c}{H^{+2}} = 10^{-14-3+0,65+5,4} = \underline{\underline{10^{-10,95}}}$$

$$\text{Punkt 1: } K_{B2} = \frac{K_W}{H^{+}} = 10^{-14+2,95} = \underline{\underline{10^{-11,05}}}$$

$$\text{Punkt 5: } K_A = \frac{H^{+2} \cdot c}{K_W} = 10^{-22,4-5+0,59+14} = \underline{\underline{10^{-10,8}}}$$

$$\text{Punkt 4: } K_{B1} = \frac{K_W \cdot K_A}{H^{+2}} = 10^{-14-10,8+17,4} = \underline{\underline{10^{-7,4}}}$$

$$\text{Punkt 3: } K_{B1} = \frac{K_W}{H^{+}} = 10^{-14+6,7} = \underline{\underline{10^{-7,3}}}$$

$$\text{Punkt 2: } K_{B1} \cdot K_{B2} = \frac{K_W}{H^{+2}} = 10^{-28+9,6} = \underline{\underline{10^{-18,4}}}$$

$$K_{B1} \cdot K_{B2} = 10^{-11} \cdot 10^{-7,4} = \underline{\underline{10^{-18,4}}}$$

In der gleichen Weise sind die Konstanten der anderen Verbindungen errechnet worden, wie es in Tab. 2 im einzelnen gezeigt wird. Auch hierbei fanden jeweils die Formeln der ersten Näherung für jeden Punkt der Titrationskurve Anwendung, da sie eine ausreichende Genauigkeit ergaben.

Die Konstanten sind immer in der Dimension Liter  $\cdot$  Mol $^{-1}$  angegeben. Die vergleichsweise berechneten Konstanten des o-Phenylendiamins stimmen mit den in der Literatur angegebenen gut überein.

### Diskussion der Ergebnisse

Der Vergleich mit den entsprechenden Benzimidazolen zeigt, daß die Imidazo-(c)-pyridine rund um das Zehnfache basischer sind. Sie haben ungefähr die Basizität wie 5-Aminobenzimidazol.

Die Basizitätssteigerung unter der Einwirkung des Pyridinstickstoffes gegenüber den Benzimidazolen mag zunächst befremden. Im allgemeinen wird der Pyridinkern wie ein entsprechend substituiertes Nitrobenzol angesehen; 5-Nitrobenzimidazole zeigen aber eine weit geringere Basizität als die entsprechenden Benzimidazole.

Eine andere Betrachtungsweise macht die Basizitätssteigerung in Imidazo-(c)-pyridinen gegenüber Benzimidazolen verständlich. Führt man in den Pyridinring (I) ein weiteres Stickstoffatom ein — wie zum

Tabelle 2

Punkt	Volumen ml	log Konz. (· · · + 3)	pH	$P_{K_{B_2}}$	$P_{K_{B_1}}$	$P_{K_A}$
o-Phenylendiamin, Einwaage: 0,0269 g						
0	52,5	0,676	2,5	11,3		
1	53,75	0,666	2,7	11,3		
2	54,95	0,656	3,6	11,3	9,5	
3	56,25	0,646	4,7		9,3	
4	57,5	0,636	8,1		9,44	
3,4-Diaminopyridin, Einwaage: 0,0280 g						
0	54,7	0,660	2,1	11,9		
1	56,0	0,649	2,3	11,7		
2	57,2	0,641	5,4	11,7	5,5	
3	58,5	0,631	8,5		5,5	
4	59,8	0,621	9,9		5,8	
2-Methylimidazo-(c)-pyridin, Einwaage: 0,0260 g						
0	53,5	0,562	2,75	10,95		
1	54,5	0,555	2,9	11,1		
2	55,5	0,546	4,85	11,1	7,25	
3	56,5	0,539	6,75		7,25	
4	57,5	0,531	8,9		7,28	
5	59,5	0,516	11,3			11,08
2-Styrylimidazo-(c)-pyridin, Einwaage: 0,0476 g						
0	53,2	0,606	2,7	10,99		
1	54,1	0,599	2,95	11,05		
2	55,1	0,591	4,8	11,0	7,4	
3	56,3	0,582	6,7		7,3	
4	57,4	0,574	8,9		7,44	
5	59,6	0,557	11,15			10,74
Imidazo-c-pyridincarbonsäure-(2), Einwaage: 0,0411 g						
0	54,5	0,661	2,6		11,1	
1	55,7	0,654	2,95		11,05	
2	56,8	0,647	4,8		10,9	6,5
3	58,0	0,638	6,6			6,6
4	59,15	0,629	9,1			6,55

Beispiel im Pyrimidin (II), so erniedrigt sich die Basizität durch den elektrophilen Charakter des einen Stickstoffatoms (12).


 $P_K = 8.77$ 

I


 $P_K = 13.7$ 

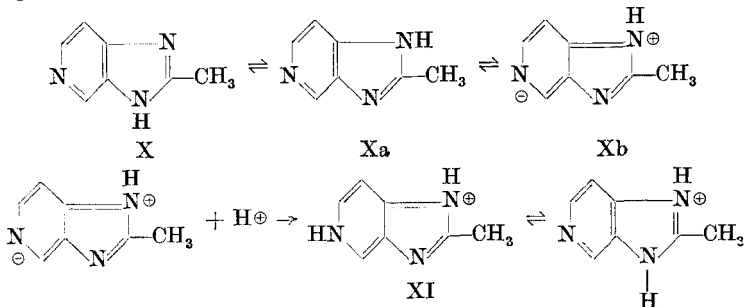
II

<sup>12)</sup> A. ALBERT u. a., J. chem. Soc. London 1948, 2240.

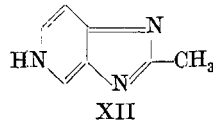




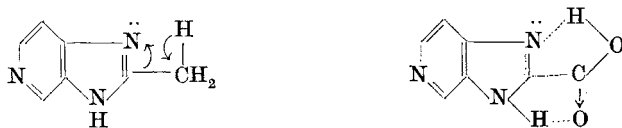
schreibt, wie dies von LEIS und CURRAN<sup>16)</sup> für das 4-Aminopyridin vorgeschlagen — aber nicht eindeutig bewiesen — worden ist.



Nach den Vorstellungen von ALBERT<sup>12)</sup> soll die Basizitätssteigerung bei substituierten aromatischen Aminen durch die Änderung der Resonanzenergie des  $\pi$ -Elektronensystems, in das das basische Zentrum eingeschlossen ist, hervorgerufen werden (*additional ionic resonance effect*). Die Steigerung der Basizität geht damit der Zahl der möglichen Grenzstrukturen parallel. Dieser Erklärungsversuch würde bei den Imidazo(c)-pyridinen zu keinen Widersprüchen führen. Im Vergleich zum Benzimidazol ist eine zusätzliche tautomere Form (XII) der Molekel möglich.



Der Einfluß von Substituenten in 2-Stellung auf die Basizität der Imidazo(c)-pyridine ist im Vergleich zu den Benzimidazolen gering. Die Erhöhung der Basizität im Falle des 2-Methylimidazopyridins (Tab. 3) könnte wie bei dem 2-Methylbenzimidazol<sup>17)</sup> durch Hyperkonjugation erklärt werden. Die auffallend große Basizitätserniedrigung, die unter dem Einfluß der Carboxygruppe in der Imidazo(c)-pyridin-carbonsäure-(2) bewirkt wird, läßt sich vielleicht durch die Beweglichkeit des Wasserstoffs in der Imid- und Carboxygruppe erklären.



Die Ausbildung von Wasserstoffbindungen sollte durch die Bildung von Fünfringen erleichtert sein.

<sup>16)</sup> D. G. LEIS u. B. C. CURRAN, J. Amer. chem. Soc. **67**, 79 (1945).

<sup>17)</sup> M. T. DAVIES, P. MAMALIS, V. RETROFF u. B. STUGEON, J. Pharmacy. Pharmacol. **3**, 420 (1951).

## Experimenteller Teil

### 3,4-Diaminopyridin

wurde nach REITHMANN<sup>1)</sup> hergestellt. Ausbeute: 60–82% der Theorie, farblose Blättchen. Schmp. 214–216 °C (Lit. 218 °C).

### 6-Aza-2-hydroxychinoxalin

1,1 g 3,4-Diaminopyridin und 1,0 g Chloressigsäure (je 0,01 Mol) vermischt man miteinander, wobei das Gemisch erweicht und verbackt, und erhitzt es allmählich auf dem Ölbad. Bei 100° ist das Gemisch vollständig geschmolzen, bei 150° beginnt sich langsam eine feste Kruste abzusecheiden, bei 160–170° erstarrt die Schmelze vollständig und ist nach einer Gesamterhitzungsdauer von rund einer Stunde fest. Das Erhitzen wurde 1–2 Stunden fortgesetzt. Die kristallin erstarrte Schmelze löst man in wenig heißem Wasser, behandelt mit A-Kohle und fällt die Base aus der Lösung mit verdünntem Ammoniak (1:5) als gelbes Pulver. Nach mehrmaligem Umfällen der Base über das Hydrochlorid, wobei jedesmal mit A-Kohle behandelt wird, zeigt die Substanz keine Färbung mehr. Aus einem Wasser-Äthanol-Gemisch kristallisiert die Base als Hemihydrat. Die Beilsteinprobe auf Chlor war negativ. Die wasserfreie Substanz schmilzt bei 284°.

Analyse:  $C_7H_7N_3O \cdot \frac{1}{2} H_2O$  (158)  
 ber.: C 53,2; H 5,1;  
 gef.: C 53,4; H 5,0.

0,216 g Substanz bei 100° getrocknet. Abnahme: 11 mg

ber.:  $H_2O$  5,7  
 gef.:  $H_2O$  5,1.

### 6-Aza-2-hydroxychinoxalinmonohydrochlorid

Aus der alkoholischen Lösung der Base fällt man das Hydrochlorid bei 0° mit gasförmigem, getrocknetem Chlorwasserstoff und kristallisiert aus Methanol unter Zusatz von A-Kohle um.

Analyse:  $C_7H_7N_3O \cdot HCl$  (185,5)  
 ber.: C 45,2 H 4,3;  
 gef.: C 44,9 H 4,4.

### 2-Hydroxymethylimidazo-(c)-pyridin

2,2 g (0,02 Mol) 3,4-Diaminopyridin erhitzt man mit 1,8 g (0,024 Mol) Glykolsäure im Wasserstrahlvakuum auf dem Ölbad allmählich. Die Wasserabspaltung wird an Hand der Blasenbildung qualitativ verfolgt. Bei 90–95° setzt erstmalig Wasserabspaltung ein, die 10–15 Minuten anhält. Nachdem sich die Schmelze beruhigt hat, wird langsam weiter erhitzt. Bei 120° ist vorübergehend eine geringe Blasenbildung zu beobachten. Eine zweite Stufe der Wasserabspaltung setzt aber erst bei 160–165° deutlich ein. Nachdem man die Schmelze  $\frac{1}{2}$  Stunden bei dieser Temperatur belassen hat, läßt man abkühlen. Der quantitative Wasserverlust beträgt (übereinstimmend mit der Theorie) ungefähr 0,4 g. Die durchscheinende, hellbraune Schmelze mit grüner Fluoreszenz wird in wenig 0,1 n Salzsäure gelöst. Man hellt die Lösung mit A-Kohle auf und bringt das pH durch Zusatz von verdünntem Ammoniak (1:5) auf den Wert 8–9. Aus der gekühlten Lösung kristallisiert

die Base nach längerem Stehen in Form weißer Drusen aus. Man kristallisiert aus Wasser um. Die getrocknete Substanz schmilzt bei 198°

### 2-Hydroxymethylimidazo-(c)-pyridinmonohydrochlorid

Man löst die Base in Propanol, filtriert die Lösung durch eine dünne Schicht Kieselgur und fällt aus dem Filtrat das Hydrochlorid bei 0° mit gasförmigem Chlorwasserstoff. Das Hydrochlorid löst man in Äthanol, dem man ein wenig Methanol zufügt, hellt die Lösung mit A-Kohle auf und kühlt auf -10°. Beim längeren Stehen kristallisiert das Hydrochlorid in Form flacher, farbloser Blättchen vom Schmelzpunkt 242–248°.

Analyse:  $C_7H_7N_3O \cdot HCl$  (185,5)

ber.: C 45,3; H 4,3;

gef.: C 45,2; H 4,4.

### 2-Methylimidazo-(c)-pyridin

A. 4,4 g (0,04 Mol) 3,4-Diaminopyridin löst man in 40 ml Acetanhydrid, indem man auf 40–50° erwärmt, kocht die Lösung 2–3 Stunden und läßt über Nacht stehen. Das überschüssige Anhydrid und die gebildete Essigsäure destilliert man im Vakuum ab; den braunen, zähflüssigen Rückstand (der beim Stehen kristallisiert) löst man in wenig Wasser, behandelt mit A-Kohle und fällt die Base aus der hellbraunen Lösung mit Kaliumcarbonat. Man erhält die Verbindung auf diese Weise als eine gelbe, amorphe Substanz. Fällt man mit verdünntem Ammoniak (1:5) und nicht mit Kaliumcarbonat, so fällt nach mehreren Tagen die Base in Form flacher, weißer Blättchen aus. Aus einem Gemisch von Wasser und Aceton kristallisiert die Base als ein Dihydrat mit dem Schmelzpunkt 135° aus. Die wasserfreie Substanz schmilzt bei 170°.

Analyse:  $C_7H_7N_3 \cdot 2 H_2O$  (169,2)

ber.: C 49,6; H 6,6;

gef.: C 49,2; H 6,3.

0,0585 g Substanz bei 100° getrocknet. Abnahme: 12,8 mg.

ber.:  $H_2O$  21,2;

gef.:  $H_2O$  21,9.

B. 2,2 g (0,02 Mol) 3,4-Diaminopyridin löst man in 20 ml 50proz. wäßrigem Äthanol, versetzt die Lösung mit 1,8 ml frisch destilliertem Acetaldehyd in 8 ml 50proz. Äthanol und mit der Suspension von 8 g Kupfer-(II)-acetat in 40 ml 50proz. Äthanol und erhitzt das Gemisch 3 Stunden im Bombenrohr auf 150°. Aus dem Reaktionsgemisch saugt man das dunkelbraune Kupfersalz ab, löst es in 20 ml konzentrierter Salzsäure, verdünnt die Lösung mit 140 ml Wasser und fällt das Kupfer in der Wärme mit Schwefelwasserstoff aus, filtriert durch Faltenfilter, wäscht mit 0,1 n Salzsäure nach, behandelt das Filtrat mit A-Kohle und konzentriert im Vakuum auf ein kleines Volumen. Mit Aceton scheidet man ein öliges Hydrochlorid ab, dekantiert, löst das Hydrochlorid in Äthanol, behandelt die Lösung mit A-Kohle und fällt bei 0° mit gasförmigem Chlorwasserstoff ein kristallines Hydrochlorid aus. Aus der wäßrigen Lösung des Hydrochlorids gewinnt man die Base durch Ausfällen mit Kaliumcarbonat oder wäßrigem Ammoniak. Schmp.: 170° (Lit.: 170–171°).

### 2-Methylimidazo-(c)-pyridinmonohydrochlorid

Die Lösung der Base in Propanol filtriert man durch eine dünne Schicht Kieselgur und leitet bei 0° gasförmigen Chlorwasserstoff in das Filtrat. Das ausfallende Hydro-

chlorid filtiert man ab, löst es erneut in Propanol, behandelt mit A-Kohle und kühlt auf  $-10^{\circ}$ . Aus der Lösung fallen graue, kleine Nadeln mit Schmp.  $285^{\circ}$  aus.

Analyse:  $C_7H_6ClN_3 \cdot HCl$  (204,2)  
 ber.: C 41,2; H 3,5  
 gef.: C 41,2; H 3,5.

### 2-Chlormethylimidazo-(c)-pyridinmonohydrochlorid

3 g 2-Hydroxymethylimidazo-(c)-pyridin suspendiert man in 20 ml trockenem Chloroform und fügt 10 ml Thionylchlorid in 10 ml trockenem Chloroform hinzu. Das Gemisch erhitzt man auf dem Wasserbad unter Feuchtigkeitsausschluß 4 Stunden zum Sieden. Dabei erfolgt zunächst eine heftige Schwefeldioxydentwicklung die jedoch allmählich nachläßt. Das Reaktionsgemisch bleibt über Nacht stehen; dann destilliert man das überschüssige Thionylchlorid zusammen mit dem Lösungsmittel im Vakuum ab. Den hellgelben Destillationsrückstand übergießt man mit soviel Methanol, daß sich in der Hitze alles löst, behandelt die Lösung mit A-Kohle und kühlt auf  $-10^{\circ}$ . Das Hydrochlorid fällt man durch vorsichtiges Zufügen von Äther aus. Farblose, schmale Blättchen vom Schmp.:  $285^{\circ}$  (Zersetzung).

Analyse:  $C_7H_6ClN_3 \cdot HCl$  (204,2)  
 ber.: C 41,2; H 3,5;  
 gef.: C 41,2; H 3,5.

### 2-Styrylimidazo-(c)-pyridin

Das Gemisch aus 3 g 2-Methylimidazo-(c)pyridin und 9 ml frisch destilliertem Benzaldehyd erhitzt man im Bombenrohr 2 Stunden auf  $180-190^{\circ}$ . Beim Stehen kristallisiert das Reaktionsprodukt als gelbes Pulver aus der braunen Lösung aus. Es wird abgesaugt, in Äthanol gelöst und mit gasförmigem Chlorwasserstoff in der Kälte in Form seines Hydrochlorides gefällt. Das gelblich verfärbte Hydrochlorid löst man in wenig Wasser, behandelt mit A-Kohle und fällt mehrmals mit verdünntem Ammoniak um.

Erhitzt man über  $190^{\circ}$ , so scheidet sich die Base beim Stehen des Reaktionsgemisches nicht ab. Dann löst man das Reaktionsgemisch, ein dunkelbraunes Öl, in Äthanol, fällt mit Chlorwasserstoff ein schmutzig braungrünes Hydrochlorid, das man in Wasser löst und der Wasserdampfdestillation unterwirft. Den Destillationsrückstand dampft man auf ein kleines Volumen ein, hellt mit A-Kohle auf und fällt mit verdünntem Ammoniak die Base aus, die wie oben beschrieben, über das Hydrochlorid gereinigt wird.

Beim Kristallisieren aus einem Wasser-Alkohol-Gemisch fällt die Base als ein Dihydrat aus. Die Base schmilzt bei  $224^{\circ}$ .

Analyse:  $C_{14}H_{11}N_3 \cdot 2 H_2O$  (257,3)  
 ber.: C 65,4; H 5,9;  
 gef.: C 65,0; H 6,2.

0,0671 g Substanz bei  $100^{\circ}$  getrocknet. Abnahme: 9,1 mg.

ber.:  $H_2O$  14,0;  
 gef.:  $H_2O$  13,5.

### 2-Styrylimidazo-(c)-pyridinmonohydrochlorid

Man löst die Base in Äthanol, fällt in der Kälte das Hydrochlorid mit Chlorwasserstoff, saugt ab, löst in Äthanol, behandelt mit A-Kohle und kühlt das Filtrat auf  $-10^{\circ}$ . Aus der

Lösung fallen nadelige Kristalle aus, durch Ätherzusatz kann der Niederschlag vermehrt werden. Schmp.: 240° (Zersetzung).

Analyse:  $C_{14}H_{11}N_3 \cdot HCl$  (257,8)  
ber.: C 65,2; H 4,7;  
gef.: C 64,6; H 4,9.

### Imidazo-(c)-pyridincarbonsäure-2

2,2 g 2-Styrylimidazo-(c)-pyridin löst man in 100 ml Pyridin, kühlt auf 0° ab, versetzt mit 0,35 g Kaliumcarbonat, gibt zu dem Gemisch die Lösung von 7,5 g Kaliumpermanganat in 100 ml Wasser hinzu und läßt über Nacht im Eisschrank stehen. Aus dem Reaktionsgemisch entfernt man das Pyridin und die gebildete Benzoesäure durch Wasserdampfdistillation, entfärbt überschüssiges Permanganat mit einigen Tropfen Äthanol, erhitzt unter Zusatz von A-Kohle kurze Zeit zum Sieden und filtriert. Das wasserklare Filtrat wird mit verdünnter Essigsäure bis zum pH 6 versetzt; aus der Lösung scheidet sich die Säure als ein volumenreicher Niederschlag ab. Man filtriert und wäscht mit Wasser, dem einige Tropfen verdünnter Essigsäure zugesetzt worden sind, nach. Die Säure ist in Äthanol und auch in Methanol schwer löslich; sie bildet kein Hydrochlorid, löst sich aber in wäßriger Bicarbonatlösung. Sie ist wahrscheinlich mit wenig Imidazo-(c)-pyridin verunreinigt, das sich durch das Umfällen der Säure aus Wasser nicht entfernen läßt. (Das dürfte den etwas zu hohen Wasserstoffwert der Elementaranalyse erklären.) Die Carbonsäure decarboxyliert bei 176–179°.

Analyse:  $C_7H_5N_3O_2$  (163,1)  
ber.: C 51,5; H 3,1;  
gef.: C 51,9; H 3,7.

Berlin-Buch, Institut für Pharmakologie, Medizin.-biolog. Forschungszentrum, Deutsche Akademie der Wissenschaften zu Berlin.

Bei der Redaktion eingegangen am 30. Oktober 1961.