

Die Rückstände der Mutterlaugen der 1. und 2. Fraktion werden erneut i. Vak. in 2 Destillate und einen Rückstand zerlegt. Das 1. Destillat vom Sdp.₁ 50° (nur 1 Tropfen) war Anilin (Rungesche Probe!). Aus dem 2. Destillat vom Sdp.₂ 128–137° kristallisiert nach dem Animpfen Benzophenon aus, das abgepreßt wird. Der Rückstand davon ergibt in ätherischer Lösung mit Chlorwasserstoff Diphenylamin-hydrochlorid vom Schmp. 180° (Zers.) (Lit.: 179–181° (Zers.)), Salpetersäure-Reaktion tiefblau. Aus dem Rückstand der äther. Mutterlauge kristallisiert beim Animpfen weiteres Benzophenon. Der Destillationsrückstand wird in Äther aufgenommen, die Ätherlösung von unlöslichen Harzen abfiltriert und eingedampft. Aus dem Rückstand destilliert i. Vak. bei 184–187°/1.2 Torr Benzophenon-anil, Schmp. 112° aus Methanol, Hydrochlorid Schmp. 187° (Lit.: 190°).

Die aus dem Rückstand der ersten Destillation durch Auskochen mit Methanol erhaltenen Schmierer destilliert man mit dem Rückstand der letzten Destillation zusammen erneut im Vakuum. Aus der ersten Fraktion vom Sdp._{0.1} 203–210° kann weiteres Hydrazon isoliert werden, die 2. Fraktion vom Sdp._{0.08} 240–255° erstarrt zu einer gelbbraunen amorphen Masse, die zwischen 55° und 60° erweicht und nicht kristallin zu bekommen war. Die Lösung in konz. Schwefelsäure färbt sich beim Erhitzen braunviolett, so daß verunreinigtes Triphenylamin vorliegen könnte, dessen Lösung in konz. Schwefelsäure sich beim Erhitzen blau färbt.

C₁₈H₁₅N (245.3) Ber. C 88.13 H 6.16 N 5.71 Gef. C 86.05 H 6.11 N 5.57

154. Kurt Schilling, Fritz Kröhnke*) und Botho Kickhöfen*): Synthesen von Imidazopyridinen, I**) (I. Mitteil. über Imidazopyridine und verwandte Ringsysteme)

[Aus den Chemischen Instituten der Universitäten Berlin und Göttingen und dem
Dr. A. Wander-Forschungsinstitut, Säckingen (Baden)]

(Eingegangen am 2. April 1955)

Es werden zwei neue Synthesewege von Imidazopyridinen beschrieben, die von den α -Acylamino-pyridinen ausgehen. Quartäre Salze solcher Imidazopyridine mit aktiven *N*-Methylengruppen zeigen im reaktiven Verhalten im wesentlichen Übereinstimmung mit *N*-Methylen-pyridiniumsalzen.

Imidazo-(1.2-a)-pyridin ist der systematische Name für ein Ringsystem (I), das bisher, besonders in der europäischen Literatur, als „Pyrimidazol“ bezeichnet wurde. Es wird im Ring Index¹⁾ mit einer Bezifferung gemäß I unter Nr. 765 geführt. Da der Name Pyrimidazol gelegentlich auch für Imidazopyrimidine²⁾ gebraucht wurde, soll hier der Bezeichnung Imidazo-(1.2-a)-pyridin, oder kurz Imidazopyridin, der Vorzug gegeben werden.

Zum Ringsystem des Imidazo-(1.2-a)-pyridins (I) gab es bisher zwei verschiedene Wege. Der eine (A. E. Tschitschibabin)³⁾ geht vom α -Amino-

*) Anschrift: Säckingen (Baden), Dr. A. Wander-Forschungsinstitut.

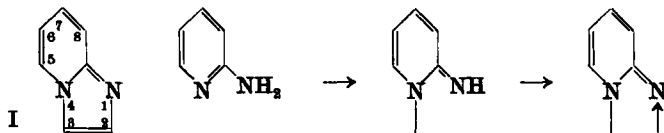
**) Die vorliegende und die drei folgenden Arbeiten sind Auszüge aus den Dissertationen K. Schilling, Berlin 1943, und B. Kickhöfen, Göttingen 1949. Eine Zusammenfassung aller bisherigen Arbeiten über Imidazopyridine erscheint demnächst von dem einen von uns (B. K.) im „Archiv der Pharmazie“.

¹⁾ A. M. Patterson u. L. T. Capell, The Ring Index, a list of Ring Systems used in Organic Chemistry, New York 1940.

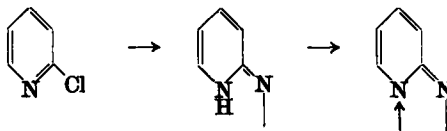
²⁾ Siehe Ring Index¹⁾, Nr. 755, 756.

³⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 57, 1168 [1924].

pyridin aus, lagert an dessen Pyridin-Stickstoff ein Halogenketon usw. an und schließt dann den Ring; das Schema ist also:

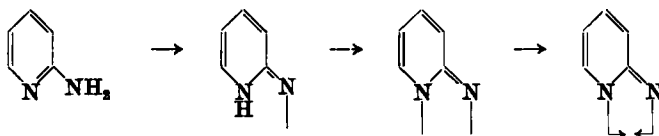


Der andere Weg (O. Bremer⁴) und spätere Bearbeiter) geht vom α -Chlorpyridin aus, das mit einem geeigneten Amin umgesetzt wird, worauf dann der Ringschluß zwischen der Kette und dem Pyridin-Stickstoff erfolgt, z. B. nach:



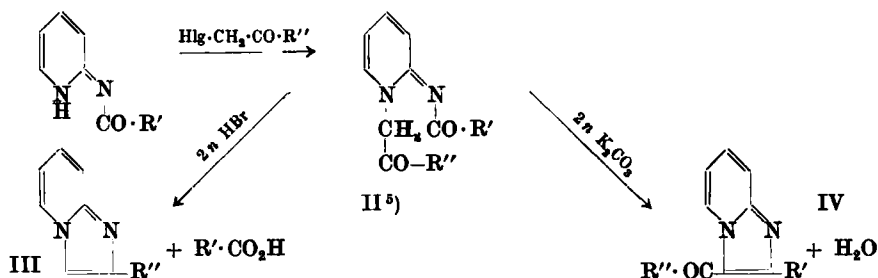
Auf diese Weise sind bisher nur 2,3-Dihydro-Derivate von I dargestellt worden.

Wir haben zwei weitere, gut gangbare Synthesen aufgefunden, deren eine einem neuen, dritten Schema angehört:



Es werden also dabei beide N-Atome nacheinander substituiert und danach der Ringschluß herbeigeführt. Setzt man α -Acylamino-pyridin mit Halogenketonen um, so erhält man zunächst die ringoffenen Anlagerungsprodukte II, wobei freilich die Bromwasserstoffsäure von einem zweiten Mol. Acylamino-pyridin gebunden werden kann.

Die Cyclisierung kann nun von II aus auf zwei Arten erfolgen: mit heißer 2n Bromwasserstoffsäure oder mit verd. Alkalien:



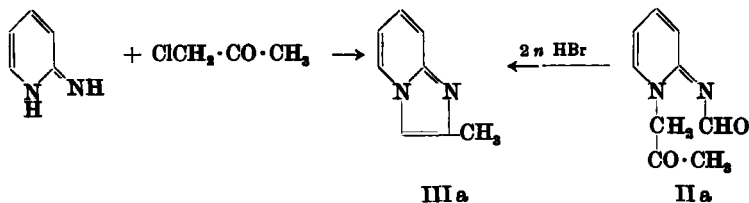
IIIa: $R'' = \text{CH}_3$
IIIb: $R'' = \text{C}_6\text{H}_5$

			R'	R''
IIa,	IVa		H	CH_3
IIb,	IVb		H	C_6H_5
IIc,	IVc		CH_3	CH_3
IId,	IVd		CH_3	C_6H_5
IIe,	IVe		C_6H_5	C_6H_5

⁴) Liebigs Ann. Chem. 521, 286 [1936].

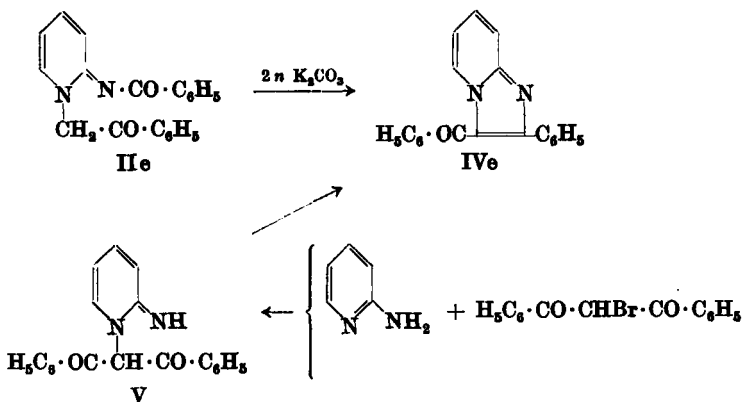
⁵) Tatsächlich wurden, außer bei IIb, stets die Hydrobromide gewonnen.

Die auf dem Wege II \rightarrow III (saure Kondensation) unter Abspaltung eines Acyl-Restes entstehende Base, die den Rest R' des Halogenketons in 2-Stellung trägt, ist allerdings auch unmittelbar aus 2-Amino-pyridin und einem Halogenketon $R \cdot CO \cdot CH_2Br$ darstellbar³⁾. Die neu aufgefundene Reaktion macht aber eindeutig klar, daß die erste Stufe der Tschitschibabinschen Synthese, etwa bei der Umsetzung zwischen α -Amino-pyridin und Chloraceton³⁾, tatsächlich in einer Anlagerung des Halogenketons an den Pyridin-Stickstoff besteht, wie es Tschitschibabin angenommen, aber nicht bewiesen hatte; die Anlagerung erfolgt also nicht an den Amino- bzw. Imino-Stickstoff.



Der Versuchsteil beschreibt außerdem noch die gleichverlaufende Synthese des 2-Phenyl-imidazopyridins (III b), sowohl aus *N*-Phenacyl-acetimino- wie aus *N*-Phenacyl-formiminopyridon-(2) (II d bzw. II b).

Der Beweis für die Konstitution der durch alkalische Kondensation, nämlich auf dem Wege II \rightarrow IV, gebildeten 3-Acyl-imidazopyridine liegt darin, daß etwa das 2-Phenyl-3-benzoyl-imidazopyridin (IV e) einmal aus dem Anlagerungsprodukt (II e) von Bromacetophenon an α -Benzamino-pyridin, andererseits aus α -Amino-pyridin und Dibenzoylbrommethan dargestellt werden

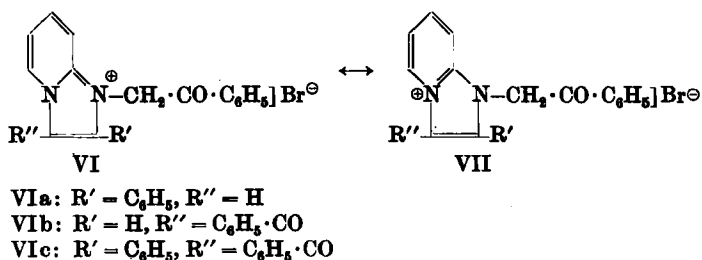


konnte, wobei es gelang, ein Zwischenprodukt (V) zu fassen, das aber durch Kochen der alkohol. Lösung mit Piperidin hinreichend enolisiert wurde, um nun den Ringschluß glatt einzugehen.

Ebenso entstand das entsprechende 2-Methyl-3-acetyl-Derivat (IV c) auf den zwei analogen Wegen. Die nach II gebauten ringoffenen Basen kann man

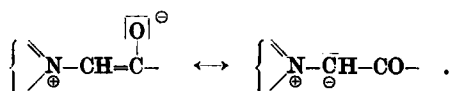
im allgemeinen nicht fassen, sondern nur deren Hydrobromide. Einzig das gegenüber der Acetamino-Verbindung deutlich weniger basische *N*-Phenacylformiminopyridon-(2) (IIb) war bei vorsichtigem Arbeiten isolierbar; es ging aber schon bei mehrmonatigem Aufbewahren in das 3-Benzoyl-imidazopyridin (IVb) über, schneller beim Kochen in alkoholischer Lösung. Immerhin erfolgt der Ringschluß von der Formimino-Gruppe langsamer als von der Acetimino-Gruppe aus.

Eine Schwierigkeit, welche die Ausbeuten oft beträchtlich mindert, besteht in der bevorzugten Neigung der Imidazo-pyridine, mit Halogenketonen – vor allem Bromacetophenon – zu quartären Salzen weiter zu reagieren; sie erlaubt es, solche Salze (wie VI) ihrerseits bei Verwendung von zwei Molekülen Halogenketon in guter Ausbeute darzustellen. In ihnen ist offenbar Anlagerung in das dem Imidazol-Ring allein angehörende, ursprüngliche Amino-N-Atom erfolgt. Denn die Reaktionslosigkeit von Kollidin, Chinaldin usw. gegenüber Halogenketonen zeigt, daß das Pyridin-N-Atom dafür wohl nicht in Betracht kommt; die positive „Pikrylchlorid-Reaktion“⁶⁾, die, ebenso wie die sonst feststellbaren Eigenschaften (s. unten) der cyclisch eingebauten Gruppe, speziell dem aktivierten Methylen in $\left\{ \begin{array}{c} \text{N}^+ \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{R} \\ \text{R}'' \end{array} \right\} \text{Br}^-$ zukommt, weist darauf hin, daß im mesomeren System VI \leftrightarrow VII die Grenzstruktur VI bevorzugt



zur Geltung gelangt. So schließen wir auch aus dem Ausbleiben der Pikrylchlorid-Reaktion bei den ringoffenen Verbindungen (wie II), daß diese der Pyridon-imin-Form und nicht der Aminopyridin-Form angehören.

Zudem geben die quartären Salze aus Imidazopyridinen andere, allgemein für Acalkyl-cyclammonium-Salze typische⁷⁾ Reaktionen: Sie liefern mit Alkali isolierbare, farbige Enolbetaine mit der Gruppierung:



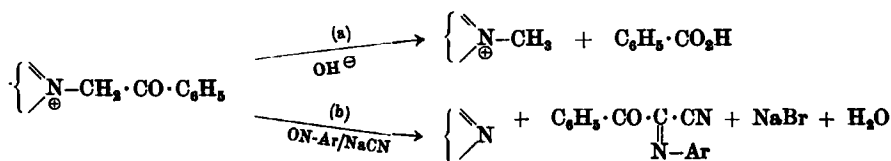
Es handelt sich also hier nicht, wie A. E. Tschitschibabin⁸⁾ angenommen hatte, um Aufspaltungsprodukte. Sie erleiden ferner beim Erwärmen in

⁶⁾ F. Kröhnke, Ber. dtsch. chem. Ges. 68, 1182 [1935]; ders. mit H. Schmeiß, ebenda 70, 1728 [1937].

⁷⁾ Zusammenfassung: F. Kröhnke, Angew. Chem. 65, 605ff. [1953].

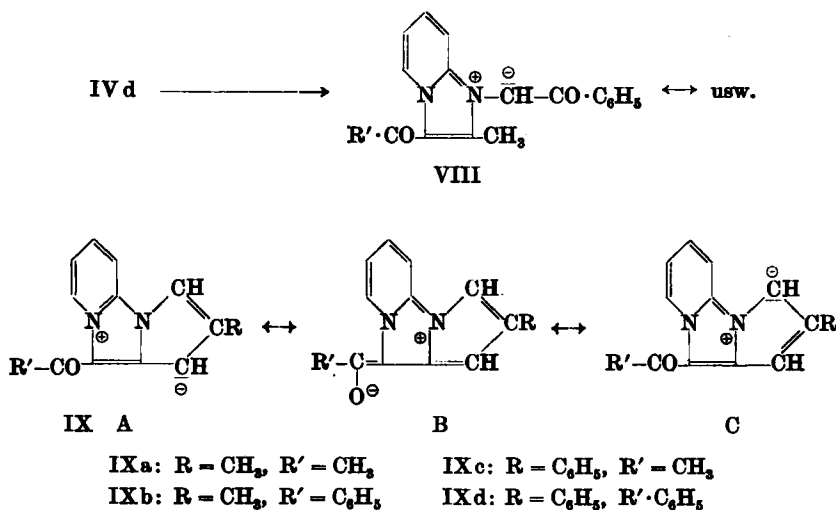
⁸⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 59, 2048 [1926].

natron-alkalischer Lösung die „Säurespaltung“ (a) und geben mit Nitroso-dimethylanilin/Natriumcyanid „rote Anile“ (b):



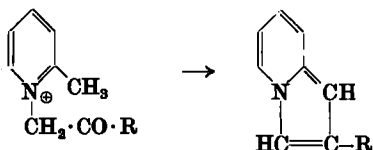
Schließlich zeigen sie auch die als charakteristisch erkannte „Bathochromie“ bei der Salzbildung mit etwa Jodwasserstoff- und Hexacyano-eisen(II)-säure, eine Äußerung der elektrophilen, einem Ring angehörenden $\text{N}=\text{C}$ -Doppelbindung⁹⁾.

Eine Besonderheit bei der Enolbetain-Bildung zeigen die quartären Salze des Imidazopyridins, die in 2-Stellung eine Methyl- und in 3-Stellung eine Acyl-Gruppe tragen (IVc und IVd). Mit starkem Alkali geben sie zwar zunächst gelbe Fällungen, die die erwarteten Enolbetaine (gemäß VIII) sein könnten; diese verwandeln sich aber schnell in andere, tiefer farbige Verbindungen, die man am besten in verd. Alkohol darstellt. Die Analyse dieser tiefgelben bis roten Kristalle zeigt, daß sie überraschenderweise ein Mol. Wasser weniger enthalten, als den Enolbetainen entsprechen würde. Offenbar ist Kondensation der *N*-Acyl- mit der α -ständigen Methyl-Gruppe eingetreten zu IX A \leftrightarrow IX B \leftrightarrow IX C („Anhydro-enolbetaine“). Sie weisen in Übereinstimmung damit verhältnismäßig hohe Schmelzpunkte auf und geben mit Bromwasserstoffsäure nicht die Ausgangsbromide zurück, sondern andersartige Salze.



⁹⁾ Siehe F. Kröhnke, Chem. Ber. 83, 35 [1950] u. spätere Arbeiten.

Die Reaktion erinnert damit an die der α -Methyl-*N*-acalkyl-cyclammonium-Salze mit Alkali, bei der „Indolizine“ („Pyrrocoline“) entstehen¹⁰⁾:



Beschreibung der Versuche

Alle Schmp. sind unkorrigiert; „P.R.“ bedeutet „Pikrylchlorid-Reaktion“⁶⁾.

2-Formamino-pyridin¹¹⁾ (2-Formimino-pyridon-(2)): Aus 47 g 2-Amino-pyridin und 19.2 ccm Ameisensäure (98%) wurden 30 g rohes Formaminopyridin vom Sdp._{0.1} 125–128° (bzw. Sdp.₁₂ 156–158°) erhalten, die bei nochmaliger Destillation bei 121 bis 122°/0.1 Torr übergingen; eine Probe schmolz aus Benzol-Ligroin (1:1) bei 72–73°.

Pikrat: Schmp. aus 70 Tln. heißem Wasser 214–215° (Zers.).

Hydrobromid: Schmp. aus Methanol-Äther unscharf um 185° (unter Aufschäumen).

1-Acetylformiminopyridon-(2)-hydrobromid (IIa-Hydrobromid): In einer Druckflasche wurden 5 g Formaminopyridin mit 20 ccm einer Chloroform-Lösung von frisch dargestelltem Bromaceton (Überschuß) übergossen und 24 Stdn. bei 60° gehalten; 3.7 g Prismen; die Mutterlauge erbrachte nach 20 Tagen bei 60° noch 2.05 g davon. Dreimalige Umkristallisation aus 60-proz. Alkohol lieferte 3.5 g (33% d.Th.) domatische Prismen vom Schmp. 216–217° (aufschäumend).

$C_9H_{10}O_2N_2 \cdot HBr$ (259.1) Ber. C 41.72 H 4.28 N 10.82 Gef. C 42.01 H 4.70 N 11.07

Statt der Base wurde nach Alkalisieren und Ausäthern das 3-Acetyl-imidazopyridin (IVa) vom Roh-Schmp. 89–93° gewonnen.

1-Phenacyl-formiminopyridon-(2) (IIb)

Hydrobromid: 5 g 2-Formamino-pyridin wurden mit einer Lösung von 8 g ω -Brom-acetophenon in 30 ccm über Natrium getrocknetem Benzol übergossen und unter Ausschluß von Feuchtigkeit gekocht. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden von Zeit zu Zeit abgesaugt. Nach 15 Stdn. erhielt man 7.2 g Rohprodukt. Nach Abtrennen vom quartären Salz (nur noch schwache P.R.!) erhielt man durch Umkristallisieren aus 15–17 Tln. Alkohol 2 Formen (Gesamtausb. 40%):

1. zuerst Drusen wolliger Nadelchen vom Schmp. 173–174°; kein Verlust, P.R. negativ.

2. nach längerem Stehenlassen statt 1. domatische Prismen vom Schmp. 165–166°; nach 12 Stdn. bei 24° über Diphosphorpentoxyd i. Vak. kein Verlust; P.R. negativ.

$C_{14}H_{12}O_2N_2 \cdot HBr$ (321.2) Ber. C 52.35 H 4.08 Gef. C 52.39 H 4.12

Die freie Base, aus 1 g Gemisch der Hydrobromide mit Natriumhydrogencarbonat in der Kälte nach wenigen Minuten bei schnellem Arbeiten gewonnen (500 mg), bildet haardünne gekrümmte Nadelchen vom Schmp. 84° (tontrocken). Die beim Stehenlassen aus der Mutterlauge ausgefallenen Kristalle stellen bereits das 3-Benzoyl-imidazopyridin (IVb) dar. Ebenso zeigt die erstarrte Schmelze der Base den Schmp. 104.5° und den Misch-Schmp. mit IVb von 103.5°. Die Base ist in kaltem Wasser schwer löslich, mäßig in Äther; beim Erhitzen in Wasser oder Alkohol sowie beim monatelangen Lagern geht sie in IVb über.

¹⁰⁾ A. E. Tschitschibabin, Ber. dtsch. chem. Ges. **60**, 1607 [1927].

¹¹⁾ A. E. Tschitschibabin u. J. L. Knunjanz, Ber. dtsch. chem. Ges. **64**, 2839 [1931].

2-Acetamino-pyridin¹²⁾ (2-Acetimino-pyridon-(2)): 20 g 2-Amino-pyridin und 40 g Acetanhydrid wurden $\frac{3}{4}$ Stdn. gekocht, dann das Anhydrid i. Vak. entfernt und der Rückstand im Säbelkolben destilliert: Sdp.₁₂₋₁₃ 147–148°; Ausb. 24 g (82% d. Th.). Die Substanz war so für die Verwendung hinreichend rein.

1-Acetonyl-acetiminopyridon-(2)-hydrobromid (IIc-Hydrobromid): 2.5 g 2-Acetamino-pyridin und ebensoviel Bromaceton wurden in 12 ccm Benzol gelöst und 24 Stdn. in einer Druckflasche bei 50° gehalten. Die aus der dunkelbraunen Lösung abgeschiedene Kristallmasse haftete z. Tl. fest an der Flaschenwand. Zuerst wurden die mechanisch leicht entfernbaren, etwas helleren Kristalle abfiltriert und auf Ton gebracht: 700 mg. Man kristallisierte aus wenig Alkohol-Aceton-Äther um zu farblosen Prismen vom Schmp. 131–133° (sinternd ab 125°). Sie stellen das, vermutlich noch unreine 1-Acetonyl-acetiminopyridon-(2)-hydrobromid dar; P.R. negativ.

Der schmierige, braune Rückstand aus der Druckflasche wurde mehrere Tage auf Ton belassen und aus Alkohol umkristallisiert: 1.5 g schmale, lange Prismen von Acetamino-pyridin-hydrobromid vom Schmp. 260°.

1-Phenacyl-acetiminopyridon-(2)-hydrobromid (II d-Hydrobromid): 4.4 g 2-Acetamino-pyridin und 3.23 g ω -Brom-acetophenon (2:1) in 25 ccm trockenem Benzol hielt man 4–6 Tage in einer Druckflasche bei 50°. Es hatten sich 5 g Kristalle (Schmp. 138–148°) abgeschieden, die mit Benzol und Äther gewaschen und zur Abtrennung der Hauptmenge des Acetamino-pyridin-hydrobromids mit 1 Tl. Wasser im Mörtel fein zerrieben wurden. Das Unlösliche (~ 4.3 g) ergab aus 3 Tln. heißem Wasser unter Zusatz von etwas verd. Bromwasserstoffsäure 3.7 g. Diese wurden mit 8 Tln. 30-proz. Kaliumbromidlösung warm digeriert und vom ungelösten quartären Salz abfiltriert. Die Mutterlauge lieferte 2.5 g 6seitige Blättchen vom Schmp. 144° (37% d. Th., unter Berücksichtigung des zurückgewonnenen Acetamino-pyridins).

C₁₅H₁₄O₂N₂·HBr (335.2) Ber. C 53.74 H 4.51 N 8.36 Gef. C 53.69 H 4.80 N 8.60

Das benzolische Filtrat der 5 g (s. oben) wurde eingedampft und in Aceton aufgenommen; konz. Bromwasserstoffsäure lieferte 2.68 g Acetamino-pyridin-hydrobromid (domatische Prismen vom Schmp. 260°) entspr. 39% des eingesetzten Acetamino-pyridins. Das acetonische Filtrat enthielt noch etwa 1% des Bromacetophenons.

1-Phenacyl-benziminopyridon-(2)-hydrobromid (II e-Hydrobromid), aus 2 g 2-Benzoylamino-pyridin¹³⁾ und 1 g ω -Brom-acetophenon ähnlich II c dargestellt, bildet aus Alkohol Prismen vom Schmp. gegen 184°.

C₂₀H₁₆O₂N₂·HBr (397.2) Ber. C 60.47 H 4.31 Gef. C 60.45 H 4.46

Saure Kondensationen

Ringschluß zum 2-Methyl-imidazopyridin (II a \rightarrow III a): 500 mg 1-Acetonyl-formiminopyridon-(2)-hydrobromid wurden mit 4 ccm 2n HBr übergossen und 20 Min. unter Rückfluß erhitzt. Im Vak. wurde bis fast zur Trockne eingeeengt und der Rückstand mit 5 ccm gesättigter Natriumcarbonatlösung übergossen. Das abgeschiedene Öl (freies 2-Methyl-imidazopyridin, Schmp. des Hydrobromids aus sehr wenig Alkohol: 195°) wurde in Chloroform aufgenommen und nach Trocknen mit Natriumsulfat unter Zugabe von 1 ccm Methyljodid $2\frac{1}{2}$ Stdn. in der Druckflasche bei 60° gehalten: 425 mg Jodmethylat (80% d. Th., bezogen auf II a-Hydrobromid). Aus 5–6 Tln. Methanol schmale Blättchen vom Schmp. 190–191°; kein Verlust.

[C₈H₁₁N₂]J (274.0) Ber. C 39.41 H 4.04 N 10.22 Gef. C 39.39 H 4.03 N 10.10 P.R.: negativ.

2-Phenyl-imidazopyridin (II b bzw. II d \rightarrow III b)

Hydrobromid: 400 mg 1-Phenacyl-formimino (oder acetimino-)pyridon-(2)-hydrobromid wurden in der 10–20fachen Menge 2n HBr suspendiert und 10 Min.

¹²⁾ C. Schöpf, A. Komzak, F. Braun u. E. Jacobi, Liebigs Ann. Chem. **559**, 40 [1948].

¹³⁾ W. Marckwald, Ber. dtsch. chem. Ges. **27**, 1317 [1894]; A. E. Tschitschibabin u. J. G. Bylinkin, Ber. dtsch. chem. Ges. **55**, 998 [1922].

gekocht, wobei vollständige Lösung eintrat. Beim Abkühlen fielen nadeldünne Blättchen aus. Ausb. um 80% d.Th.; Schmp. 123°.

Hydroperchlorat: Nadeln vom Schmp. 168°.

Beide Salze wurden durch Misch-Schmp. mit den nach Tschitschibabin³⁾ dargestellten Verbindungen identifiziert.

Das Perchlorat wurde auch beim Kochen von IIb bzw. IId-Hydrobromid mit 2n HClO₄ erhalten; Schmp. und Misch-Schmp. 166–167°.

Alkalische Kondensationen

3-Acetyl-imidazopyridin (IIa → IVa): 0.5 g 1-Acetonyl-formiminopyridon-(2)-hydrobromid wurden in Wasser gelöst und mit 4 ccm 2nK₂CO₃ versetzt. Nach kurzem Stehenlassen wurde das ausgeschiedene Acetyl-imidazopyridin in Äther aufgenommen und nach Abdunsten des Äthers aus Ligroin umkristallisiert; Nadelbüschel, leicht löslich in Alkohol, Äther, Benzol, wenig löslich in Ligroin und Wasser, Schmp. 98 bis 99°.

C₉H₈ON₂ (160.1) Ber. C 67.55 H 5.03 Gef. C 67.53 H 5.40

2-Methyl-3-acetyl-imidazopyridin (IVc)

a) aus 1-Acetonyl-acetiminopyridon-(2)-hydrobromid: Die Lösung von 3.5 g rohem IIc-Hydrobromid in 17 ccm heißem Wasser (Tierkohle!) wurde bei 0° mit 25 ccm 2nK₂CO₃ versetzt; nach Reiben oder besser Animpfen trat Kristallisation ein. Ausb. nach 12 Stdn. bei 0° 1.28 g 2-Methyl-3-acetyl-imidazopyridin (getr. = 40% d.Th.) vom Schmp. 111° aus Benzol-Petroläther, schwer löslich in Petroläther, mäßig in Wasser und Benzol, leicht in Aceton, Alkohol und Äther.

b) aus 2-Amino-pyridin und 3-Chlor-acetylaceton: 4.2 g 2-Amino-pyridin wurden in 20 ccm Benzol gelöst, mit 3 g 3-Chlor-acetylaceton versetzt und 5 Tage stehengelassen. Dann wurde die Benzollösung noch 2 Stdn. in der Druckflasche auf dem Wasserbad erwärmt. Zur Entfernung des gebildeten Aminopyridin-hydrochlorids wurden 10 ccm Wasser hinzugefügt, das Benzol abgetrennt und abgedampft. Das zurückgebliebene 2-Methyl-3-acetyl-imidazopyridin wurde aus Ligroin umkristallisiert; Nadelbüschel vom Schmp. 111°.

C₁₀H₁₀ON₂ (174.1) Ber. C 68.96 H 5.80 Gef. C 69.05 H 5.84

Das Jodmethylat wurde aus 530 mg Base mit Methyljodid (Überschuß)/Chloroform in der Druckflasche erhalten: 944 mg domatische Prismen = 98.5% d.Th.; Schmp. aus 19 Tln. Methanol 241–242°.

[C₁₁H₁₃ON₂]J (316.1) Ber. C 41.79 H 4.15 N 8.86 Gef. C 41.72 H 4.15 N 8.61

P.R.: kirschrot, Chloranil-Reaktion: grün

3-Benzoyl-imidazopyridin (IIb → IVb)

Base: 500 mg 1-Phenacyl-formiminopyridon-(2)-hydrobromid wurden in 20 Tln. Wasser gelöst und mit 0.5 ccm 1nKOH tropfenweise versetzt, wobei eine vorübergehende Gelbfärbung der milchig trüben Lösung eintrat. Nach Reiben kristallisierten Nadelbüschel, die nach dem Trocknen aus Ligroin oder verd. Alkohol umkristallisiert wurden; Ausbeute ziemlich gut, Schmp. 105°.

C₁₄H₁₀ON₂ (222.2) Ber. C 75.68 H 4.50 Gef. C 75.63 H 4.48

Die Base ist leicht löslich in Alkohol, Äther und Chloroform, wenig in Wasser und Ligroin.

Pikrat: Aus Wasser feine Prismen vom Schmp. 224–226°.

Oxim: Blättchen aus Benzol vom Schmp. 175°.

C₁₄H₁₁ON₃ (237.2) Ber. N 17.69 Gef. N 17.81

2-Methyl-3-benzoyl-imidazopyridin (IId → IVd)

Die Darstellung erfolgte aus IId-Hydrobromid bei 0° mit 2nK₂CO₃ wie in den oben erwähnten Fällen; Ausb. 85–90% d.Th. vom Schmp. 88°.

C₁₅H₁₂ON₂ (236.3) Ber. C 76.25 H 5.12 N 11.86 Gef. C 76.42 H 5.15 N 12.03

Die Base ist leicht löslich in Äther, Alkohol und Aceton, mäßig in Benzol, wenig in Wasser und unlöslich in Petroläther.

Hydrobromid: Schmale Blättchen vom Schmp. 265°. — Das wenig lösliche Hydroperchlorat bildet aus Wasser Prismen vom Schmp. 259–261° (Zers.).

Jodmethylat: Ausbeute 97% d.Th.; aus 7 Tln. Wasser domatische Prismen vom Schmp. 250–251°.

$[C_{18}H_{15}ON_2]J$ (378.0) Ber. C 50.79 H 4.00 N 7.41 Gef. C 50.69 H 3.86 N 7.37

Das Salz ist unlöslich in Äther und Aceton, schwer in Alkohol, besser in Wasser; P.R.: positiv (rot).

Oxim: Prismen aus Benzol vom Schmp. 222° (Zers.).

2-Phenyl-3-benzoyl-imidazopyridin (IIe \rightarrow IVe)

a) 0.5 g 1-Phenacyl-benziminopyridon-(2)-hydrobromid wurden in Wasser gelöst und mit 3 ccm $2nK_2CO_3$ versetzt. Das Phenyl-benzoyl-imidazopyridin wurde in Äther aufgenommen, der Äther abgedampft und der Rückstand aus verd. Alkohol oder Ligroin umkristallisiert; Schmp. 132°.

$C_{20}H_{14}ON_2$ (298.3) Ber. C 80.52 H 4.73 Gef. C 80.51 H 4.74

b) 1 g 1-[Dibenzoyl-methyl]-iminopyridon-(2) (s. weiter unten) wurde in 5 ccm Alkohol heiß gelöst und unter Zusatz von 1 ccm Piperidin 24 Stdn. am Rückflußkühler gekocht. Nach dem Eindampfen blieben Kristalle zurück, die aus Ligroin umkristallisiert wurden und mit dem oben erhaltenen Phenyl-benzoyl-imidazopyridin identisch waren; Schmp. des Hydrobromids 241°.

Jodmethylat: Schmale Blättchen aus Wasser vom Schmp. ca. 236°.

$[C_{21}H_{17}ON_2]J$ (440.3) Ber. C 57.28 H 3.89 Gef. C 57.40 H 4.03

1-[Dibenzoyl-methyl]-iminopyridon-(2) entstand aus 4 g 2-Amino-pyridin in 20 ccm Benzol durch 6tägiges Aufbewahren mit der Lösung von 6 g Dibenzoylbrommethan in 30 ccm Benzol; gelbe Nadeln aus Alkohol vom Schmp. 151°; leicht löslich in Äther und Chloroform, mäßig in Alkohol und Benzol, schwer in Wasser.

$C_{20}H_{16}O_2N_2$ (316.3) Ber. C 75.94 H 5.10 Gef. C 75.92 H 5.50

Aus Benzol sowie Chloroform wurden Tafeln erhalten, die $\frac{1}{2}$ Mol. Benzol bzw. Chloroform enthielten.

Quartäres Salz aus 3-Benzoyl-imidazopyridin und ω -Brom-acetophenon (VIb): Außer aus den Komponenten konnte das Salz wie folgt gewonnen werden: Eine Mischung von 1.2 g Formamino-pyridin und 4 g ω -Brom-acetophenon in ca. 20 ccm (feuchtem) Benzol wurde 12–14 Stdn. in einer Druckflasche bei 100° gehalten. Das von Kristallen durchsetzte, gelbe Öl wurde nach dem Abdekantieren der Mutterlauge in heißem Alkohol gelöst und durch Zugabe von etwas Äther zur Kristallisation gebracht. Nach dem Umkristallisieren aus 22 Tln. heißem Alkohol oder aus Wasser wurden 27 bis 30% d.Th. derbe, domatische Prismen erhalten vom Schmp. 255–256°.

$[C_{22}H_{17}O_2N_2]Br$ (421.3) Ber. C 62.72 H 4.07 Gef. C 62.79 H 3.93

Das Salz ist mäßig löslich in Wasser, Methanol und Äthanol, schwer in Dioxan, unlöslich in Äther, Aceton, Benzol, Petroläther und Chloroform. P.R.: tief kirschrot, Chloranil-Reaktion: grün.

Perchlorat: Aus Wasser feine Prismen vom Schmp. 200–201°.

Enolbetain: 200 mg Bromid wurden in 10 Tln. Chloroform suspendiert und mit 10 Tln. $2nK_2CO_3$ überschichtet. Beim Durchschütteln färbte sich die Chlorformschicht rot. Aus der eingeeengten Lösung kamen rote Prismen vom Schmp. 108–110° (Zers.).

Säurespaltung: 200 mg Bromid in 25 Tln. heißem Wasser versetzt man mit 2 ccm $2nNaOH$ und erhitzte einige Minuten. Man erhielt durch Ansäuern usw. in fast quantitativer Ausbeute Benzoesäure vom Schmp. und Misch-Schmp. 120–121°.

„Rotes Anil“: 200 mg Bromid wurden in Alkohol gelöst und mit etwas mehr als der äquivalenten Menge *p*-Nitrosodimethylanilin in Alkohol versetzt. Nach Zugabe einer wäßr. Lösung von Natriumcyanid fielen rote Nadeln in fast quantitativer Ausbeute aus. Schmp. 126°, Misch-Schmp. mit dem „roten Anil“ aus Phenacyl-pyridiniumbromid 126 bis 127°.

Das quartäre Salz aus 2-Phenyl-imidazopyridin und ω -Brom-acetophenon (VIa) hat bereits Tschitschibabin beschrieben⁹). Zur Darstellung des zugehörigen Enolbetains wurde die wäßr. Lösung des Bromids mit 10*n*NaOH versetzt. Der entstandene gelbe, kristalline Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Wasser umkristallisiert. Aus 50 Tln. Wasser kamen schon in der Wärme derbe, gelbe Kristalle sowie Blättchen. Beim Trocknen über Diphosphorpentoxyd färbten sie sich unter Verlust von 2 Moll. Wasser orange und gingen in das wasserfreie Enolbetain über; Schmp. (getr.) gegen 158°; Verlust ber. für 2H₂O = 10.3%, gef. 10.2%.

C₂₁H₁₆ON₂ (312.3) Ber. C 80.76 H 5.16 N 8.97 Gef. C 80.92 H 6.08 N 8.68 (getr.)

Rote P.R., grüne Chloranil-Reaktion.

Quartäres Salz aus 2-Methyl-3-benzoyl-imidazopyridin und ω -Brom-acetophenon (VIII): Man vereinigte die Lösungen von 1.44 g Acetaminopyridin, 930 mg frisch destilliertem Chinaldin und 4 g Bromacetophenon in insges. 17 ccm trockenem Aceton in einer Druckflasche und hielt 1½–2 Tage bei 70°. Die ausgefallenen Oktaeder und Prismen wurden von der Mutterlauge abgetrennt: 3.39 g Substanz. Zum Entfernen des Chinaldin-hydrobromides digerierte man mit 5 ccm kaltem Wasser: Ausb. 2.1 g (48% d.Th.). Aus 7 Tln. heißem Wasser: Oktaeder vom Schmp. 262° (Zers.). Das gleiche Salz wurde durch „alkalische Kondensation“ des 1-Phenacyl-acetiminopyridon-(2)-hydrobromids, Ausschütteln der alkalischen Lösung mit Chloroform und 4stdg. Erhitzen mit ω -Brom-acetophenon in der Druckflasche erhalten.

[C₂₃H₁₆O₂N₂]Br (435.3) Ber. C 63.46 H 4.40 Br 18.36 Gef. C 63.70 H 4.52 Br 18.26

Das Salz ist mäßig löslich in Wasser, schwerer in Alkohol, unlöslich in Äther und Aceton; Geschmack bitter; P.R.: kirschrot, Chloranil-Reaktion: grün.

„Anhydro-enolbetain“ (IXd): 300 mg Bromid in wenig verd. Alkohol wurden nach Zugabe von 2 ccm 2*n*NaOH kurze Zeit gekocht; es fielen rote Nadeln; Ausbeute ca. 50–60% d.Th.; Schmp. 225°.

C₂₃H₁₆ON₂ (336.4) Ber. C 82.11 H 4.79 N 8.33 Gef. C 81.80 H 4.90 N 8.17

Das Betain ist unlöslich in Wasser, leicht löslich in Äther und Chloroform. Es ließ sich auch in alkoholischer Lösung beim Kochen des Bromides mit Natriumcyanidlösung oder konz. Ammoniak erhalten. Mit Bromwasserstoffsäure konnte daraus ein schwachgelbes Hydrobromid isoliert werden, das aus 0.5*n*HBr lanzettförmige Blättchen (Schmp. um 250° (Zers.) nach Sintern ab 243°) bildete. Es besitzt keinen bitteren Geschmack.

Ebenso wurden „Anhydro-enolbetaine“ erhalten:

IXa aus dem Salz aus 2-Methyl-3-acetyl-imidazopyridin + Chloraceton: derbe rote Prismen vom Schmp. 190°.

C₁₃H₁₂ON₂ (212.2) Ber. C 73.57 H 5.70 Gef. C 73.80 H 5.65

IXb aus dem Salz aus 2-Methyl-3-benzoyl-imidazopyridin + Chloraceton: rote Nadeln vom Schmp. gegen 192°.

C₁₃H₁₄ON₂ (274.3) Ber. C 78.81 H 5.14 Gef. C 78.80 H 5.22

IXc aus dem Salz aus 2-Methyl-3-acetyl-imidazopyridin + Bromacetophenon: goldgelbe Blättchen vom Schmp. 210–212°.

C₁₃H₁₄ON₂ (274.3) Ber. C 78.81 H 5.14 Gef. C 78.57 H 5.17

Die blaßgelben Nadeln des Hydrobromids daraus schmelzen gegen 280°.

Das quartäre Salz aus 2-Phenyl-3-benzoyl-imidazopyridin + Bromacetophenon (VIc) wurde durch 5stdg. Erhitzen von 1 g 2-Benzamino-pyridin und 2 g ω -Brom-acetophenon in 5 ccm Chloroform in der Druckflasche auf dem Wasserbad, dann Füllen mit Äther erhalten; Schmp. aus wenig Alkohol 223–224°.

Das gelbe Enolbetain daraus schmolz aus verd. Alkohol bei 145°; es verlor unter Rotfärbung 1 Mol. Wasser (4.2%).

C₂₈H₂₀O₂N₂ + H₂O (434.5) Ber. C 77.40 H 5.10 Gef. C 76.80 H 5.15