

N-p-Nitrobenzyl-acetiminothiazolon-(2)-hydrobromid: Zu einer warmen Lösung von 650 mg Kaliumacetat in 25 ccm Acetanhydrid wurden 1 g feingepulvertes, vorstehend erwähntes Hydrobromid gegeben und $4\frac{1}{2}$ Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Abziehen des Acetanhydrids wurde der Rückstand in 8 ccm 2*n* HBr in der Wärme aufgenommen und unter Kohle-Zusatz kurz gekocht. Umkristallisation aus Wasser oder Methanol gab 6-seitige Blättchen, Ausb. 70% d.Th., Schmp. 206° nach Sintern ab 204°.

$C_{12}H_{11}O_3N_2S \cdot HBr$ (388.2) Ber. C 40.23 H 3.38 N 11.73 Gef. C 40.61 H 3.30 N 11.40

Auch mit Triäthylamin an Stelle von Kaliumacetat trat nur Acetylierung (827 mg = 73% d.Th., Schmp. 204–206°) und kein Ringschluß ein. Die P.R. war nach Verschmelzen mit ω -Brom-acetophenon negativ. Base: Die mit 2*n* Na_2CO_3 aus der währ. Lösung des Bromids erhältliche Base konnte aus verd. Aceton umkristallisiert werden: Verfilzte Nadeln vom Schmp. 159–160°; Ausb. 60–70% d. Theorie.

157. Botho Kickhöfen: Über das Imidazochinolin¹⁾

[Aus dem Dr. A. Wander-Forschungsinstitut, Säckingen (Baden)]

(Eingegangen am 2. April 1955)

Auf zwei Wegen konnten Derivate des bisher nicht bekannten Imidazo-chinolins erhalten werden.

Außer einigen 2,3-Dihydro-Derivaten²⁾ scheinen bisher keine Abkömmlinge des Imidazo-(1,2-a)-chinolins (I) selbst beschrieben worden zu sein.

In Ausdehnung unserer Untersuchungen zum Aufbau des Imidazo-(1,2-a)-pyridins wurden in orientierenden Versuchen zwei Derivate des vollständig dehydrierten Imidazochinolins synthetisiert.

Läßt man entsprechend der Tschitschibabinschen Imidazopyridin-Synthese³⁾ ω -Brom-acetophenon auf 2-Amino-chinolin⁴⁾ einwirken, so erhält man in einer Ausbeute von 37% d.Th. ein Bromid, das eine starke Pikrylchlorid-Reaktion⁵⁾ gibt und nach Alkalisieren eine gelbe Base mit den Eigenschaften eines „Enolbetains“ liefert. Die Reaktion verläuft also über einige nicht faßbare Zwischenstufen direkt bis zum 1-Phenacyl-2-phenyl-imidazochinolinium-bromid (II), führt demnach sofort zum quartären Bromid, während Tschitschibabin das entsprechende Salz aus 2-Amino-pyridin und Bromacetophenon nur als Nebenprodukt isolieren konnte, und bei der analogen Reaktion mit 2-Amino-thiazol dieses Salz nur in Spuren entsteht.

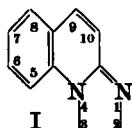
¹⁾ Zugleich IV. Mitteil. über Imidazopyridine und verwandte Ringsysteme; III. Mitteil. s. B. Kickhöfen u. F. Kröhnke, Chem. Ber. 88, 1109 [1955] (voranstehende Arbeit).

²⁾ B. R. Harriman, Amer. Pat. 2421693; zit. nach C. A. 41, 6830c [1947]; J. M. Osbond, J. chem. Soc. [London] 1950, 1853.

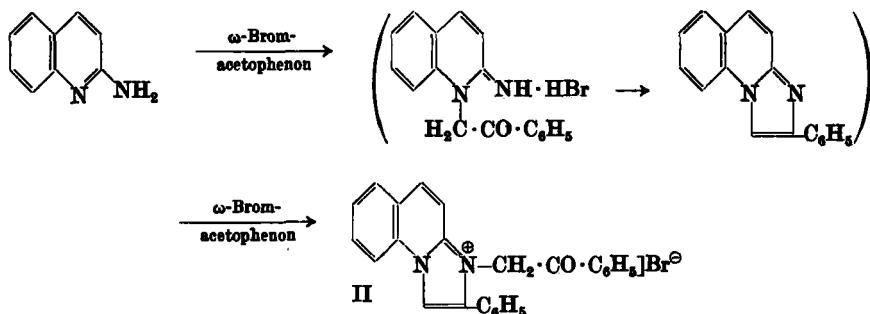
³⁾ A. E. Tschitschibabin, Ber. dtsch. chem. Ges. 58, 1704 [1925].

⁴⁾ Für die freundliche Überlassung des 2-Amino-chinolins sei Hrn. Prof. K. F. Schmidt, Heidelberg, bestens gedankt.

⁵⁾ F. Kröhnke, Ber. dtsch. chem. Ges. 68, 1182 [1935]; F. Kröhnke u. H. Schmeiß, ebenda 70, 1728 [1937].



Die große Bildungstendenz des genannten Ringsystems ließ Versuche aussichtsreich erscheinen, entsprechend der in unserer II. Mitteilung angegebenen Imidazopyridin-Synthese aus *p*-Nitrobenzylbromid und 2-Amino-pyridin auch das Imidazochinolin-System darzustellen.



Das aus 2-Amino-chinolin und *p*-Nitrobenzylbromid entstehende *N*-*p*-Nitrobenzyl-iminochinolon-(2)-hydrobromid (III) gibt tatsächlich mit Acetanhydrid/Kaliumacetat einen Ringschluß zum 2-Methyl-3-*p*-nitrophenyl-imidazochinolin-hydrobromid (IV). Das bedeutet übrigens eine gewisse Bestätigung für die Richtigkeit der Erklärung, die das Ausbleiben des Ringschlusses bei den Thiazol-Derivaten erfordert hatte⁶⁾.



Der Beweis für die Schließung des Imidazol-Ringes liegt, außer in der Analyse, in der intensiv gelben Fluoreszenz der Base im UV-Licht und in der starken Pikrylchlorid-Reaktion⁵⁾ nach Verschmelzen mit ω -Brom-acetophenon.

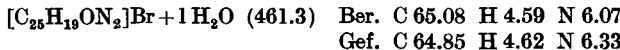
Es zeigt sich also, daß sowohl die Tschitschibabinsche Imidazopyridin-Synthese als auch der von *p*-Nitrobenzyl-Verbindungen ausgehende Ringschluß sich auf 2-Amino-chinolin übertragen lassen, nur sind die Ausbeuten erheblich geringer.

Beschreibung der Versuche

1-Phenacyl-2-phenyl-imidazochinolinium-bromid (II): Zur Lösung von 1.44 g 2-Amino-chinolin und 4 g ω -Brom-acetophenon (1:2 Mol.) in 25 ccm getrocknetem Aceton gab man 930 mg Chinaldin hinzu und hielt die Mischung 2 Tage in einer Druckflasche bei 70°. Die Acetonlösung wurde von den ausgefallenen Kristallen abdekantiert und die Kristalle mit Aceton und Äther gewaschen. Zur Entfernung des Chinaldin-hydrobromids wurden 1.94 g feingepulvertes Kristallisiert in 23 ccm Alkohol

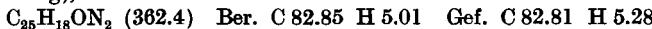
⁶⁾ S. III. Mitteil.¹⁾.

gelöst; es blieben 1.7 g (= 37% d.Th.) schneeweißes Bromid vom Schmp. 213–214.5°. Die Verbindung stellt ein Monohydrat dar (Verl. ber. für $1\text{H}_2\text{O}$: 3.9%; gef. 3.9%), das über Diphosphorpentoxid in 2 Stdn. bei 100° i. Vak. sein Hydratwasser verliert, an der Luft aber wieder aufnimmt.



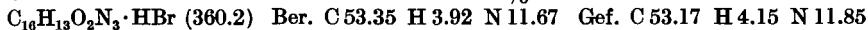
Die in kaltem Wasser wenig lösliche Substanz zeigt bordeauxrote Pikrylchlorid-Reaktion⁵⁾. Das Hexacyanoferrat(II) ist rotgelb.

Enolbetaïn: 1 g Bromid in 10 ccm Alkohol löste sich nach Zugabe von wenig 2n NaOH mit orangeroter Farbe; nach Eingießen in Eiswasser fiel das Enolbetaïn aus und wurde abzentrifugiert, mit Wasser gewaschen und in Aceton bei Raumtemperatur gelöst. Zugabe von Wasser fällte schwachgelbe feine Nadeln: 400 mg (getrocknet). Die trockene Verbindung ist orangefarben und zeigt unter der Analysen-Quarzlampe orangefarbene Fluorescenz. Schmp. der stark reibungselektrischen Substanz 194–195° (Zersetzung und Dunkelrotfärbung), nach Sintern ab 191°.



N-p-Nitrobenzyl-iminochinolon-(2)

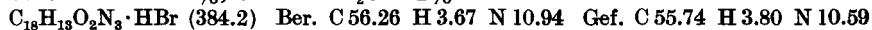
Hydrobromid (III): 4 g durch Sublimation i.Vak. bei 120–130° gereinigtes 2-Amino-chinolin und 6 g aus Propanol umkristallisiertes *p*-Nitrobenzylbromid wurden in insgesamt 45 ccm trockenem Aceton gelöst und in einer Druckflasche 3 Tage bei 65° belassen. Aus der nunmehr braunroten Lösung wurden 5.5 g Hydrobromid erhalten, die aus 365 ccm 80-proz. Methanol unter Zusatz von etwas Bromwasserstoffsäure und Kohle umkristallisiert wurden: 2.55 g (25% d.Th.) an farblosen Prismen vom Schmp. 245–247° (unter Rotfärbung). Durch Schmelzen der Komponenten im Bad bei 130 bis 140° erhielt man das Salz in einer Ausbeute von 20% d.Theorie.



Base: Das Hydrobromid wurde in wenig Alkohol suspendiert und mit der hinreichenenden Menge Triäthylamin versetzt, wobei das Salz in Lösung ging. Durch Eingießen in die 10–20fache Menge Eiswasser wurden feine, prismatische Nadeln erhalten vom Schmp. (aus Aceton/Wasser, dann Toluol) 140–141°; Ausb. 60% d.Theorie. Die Substanz zeigt im UV-Licht keine Fluorescenz. Das in Wasser sehr wenig lösliche Hydrojodid ist blaßgelb.

2-Methyl-3-*p*-nitrophenyl-imidazochinolin

Hydrobromid (IV): 400 mg Kaliumacetat wurden unter Erwärmten in 20 ccm Acet-anhydrid gelöst und 580 mg rohes Hydrobromid zugegeben. Es wurde 2 Stdn. am Steig-rohr zum Sieden erhitzt und das Kaliumbromid von der orangebraunen Lösung abfiltriert. Nach dem Abziehen des Säureanhydrids hinterblieb ein rotbraunes Öl, das in 12 ccm 0.5n HBr in der Wärme (Kohle!) aufgenommen wurde. Aus der gelben Lösung wurden beim Abkühlen Kristalle erhalten, die, aus verd. Bromwasserstoffsäure unter Zusatz von wenig Alkohol umkristallisiert, schwachgelbe, domatische Prismen vom Schmp. 318–319° (Zers.) ergeben; Ausb. 16% d.Th.; Verlust über Diphosphorpentoxid i. Vak. bei 100°: 7.0%, ber. für $1\text{H}_2\text{O}$: 7.2%.



Das Salz ist mäßig löslich in Wasser und Alkohol, unlöslich in Aceton und Äther.

Base: Das Hydrobromid wurde in wenig Alkohol suspendiert, Triäthylamin hinzugegeben und nach dem Auflösen des Salzes in Eiswasser eingegossen. Aus der in warmem Aceton gelösten Base fällte wenig Wasser gelbe, prismatische Nadeln vom Schmp. 183° und intensiv gelbgrüne Fluorescenz im UV-Licht.

Nach dem Verschmelzen mit ω -Brom-acetophenon ist die P.R.⁵⁾ dunkelrot, die Chlor-anil-Reaktion⁵⁾ dunkelgrün.