

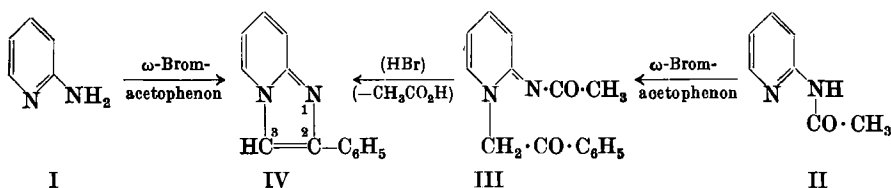
158. Fritz Kröhnke, Botho Kickhöfen und Claus Thoma: Ortsbestimmungen bei Imidazopyridinen¹⁾

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

(Eingegangen am 2. April 1955)

Das aus α -Amino-pyridin und ω -Brom-acetophenon direkt sowie auf anderen durchsichtigeren Wegen entstehende Phenyl-imidazopyridin ist das 2-Phenyl-Derivat, wenn man die bisher übliche Bezifferung für den Imidazol-Teil des Imidazopyridins zugrunde legt. Die Bildung des gleichen 2-Phenyl-Derivats aus Lithium- α -amino-pyridin und Bromacetophenon, wobei eigentlich die 3-Phenyl-Verbindung zu erwarten wäre, ist dem Austritt von 1 Mol. Wasser bei der Ringschluß-Reaktion zuzuschreiben, das α -Amino-pyridin aus seinem Lithiumsalz freimacht. Sorgt man durch Veränderung der Versuchsbedingungen dafür, daß das Wasser erst in zweiter Phase, nach Umsetzung der Lithiumverbindung, austritt, so unterbleibt zwar die Bildung des 2-Phenyl-imidazopyridins, aber es entstehen wegen zahlreicher Nebenreaktionen auch nur minimale Mengen an dem 3-Phenyl-Derivat. Durch die Versuche, insbesondere auch eine neue, übersichtliche Bildungsweise des 2-Phenyl-imidazopyridins, wurden die bisher angenommenen, aber nicht bewiesenen Zuordnungen der Substituenten in Imidazopyridinen und ihren Vorprodukten sichergestellt.

Nach der bisherigen, streng genommen unbewiesenen Annahme ist das aus α -Amino-pyridin (I)²⁾ oder aus 2-Acetaminopyridin (II) mit ω -Brom-acetophenon³⁾ entstehende Phenyl-imidazopyridin vom Schmp. 135° das 2-Phenyl-Derivat (IV):



Der Weg II \rightarrow III \rightarrow IV³⁾ macht das besonders plausibel; er setzt allerdings voraus, daß dem Acetaminopyridin die Formel II tatsächlich zukommt.

Nach allen bisherigen Erfahrungen⁴⁾ besetzen Alkyl- und auch Phenacyl- und Benzylhalogenid zuerst den Pyridin-Stickstoff des α -Amino-pyridins. Wenn mit Säurehalogeniden und -anhydriden Acylamino(bzw.-imino)-Derivate wie II entstehen, so ist dies eine nur scheinbare Ausnahme. Denn auch hier dürfte

¹⁾ Zugleich V. Mitteil. über Imidazopyridine und verwandte Ringsysteme; IV. Mitteil. s. B. Kickhöfen, Chem. Ber. 88, 1114 [1955] (voranstehende Arbeit).

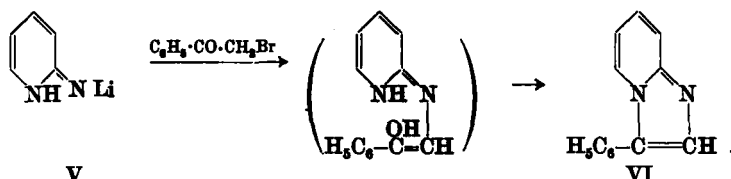
²⁾ L. Schmid u. B. Bangler, Ber. dtsch. chem. Ges. 59, 1360 [1926]; A. E. Tschitschibabin, ebenda 59, 2048 [1926].

³⁾ K. Schilling, F. Kröhnke u. B. Kickhöfen, Chem. Ber. 88, 1093 [1955] (I. Mitteil.).

⁴⁾ S. auch J. L. Danjuschewski u. J. L. Goldfarb, Ber. Akad. Wiss. UdSSR 72, 899 [1950].

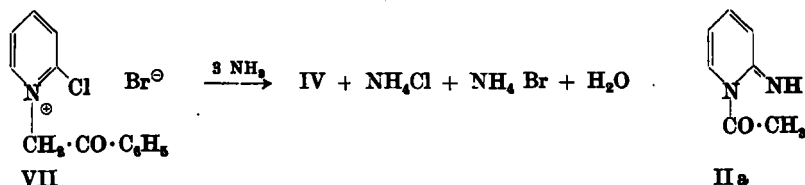
das Acylhalogenid zuerst an den Pyridin-Stickstoff gehen, aber nur in der Imino(Amino)-Gruppe wird es – unter den Acylierungsbedingungen – irreversibel fixiert.

Die mit allen bekannten Tatsachen übereinstimmende, aber wie gesagt nicht eigentlich bewiesene Zuordnung der Substituenten des Imidazolringes als 2- bzw. 3-Derivat ist nun neuerdings durch einen gelegentlichen Befund von C. Djerassi und G. R. Pettit⁵⁾ unsicher geworden. Sie erhielten nämlich aus dem in heißem Toluol bereiteten Lithiumsalz des α -Amino-pyridins (V) mit ω -Brom-acetophenon das gleiche Phenyl-imidazopyridin vom Schmp. 135°, das früher auf dem Wege I \rightarrow IV bzw. II \rightarrow III \rightarrow IV erhalten worden war und das demnach, gemäß dem Reaktionsweg V \rightarrow VI, in Wirklichkeit das 3-Phenyl-Derivat (VI) sein sollte:



Denn durch viele Arbeiten⁶⁾, bei denen es sich vor allem um die Synthese von dem „Pyribenzamin“ ähnlichen Antihistaminica handelte, ist es sichergestellt, daß die Alkaliderivate des α -Amino-pyridins mit Alkylhalogenid das Alkyl an die Stelle des Metalls, also an den Imino-Stickstoff, treten lassen. Ein 3-Phenyl-imidazopyridin vom Schmp. 98° ist früher⁷⁾ aus α -Amino-pyridin + β -Brom- β -phenyl-brenztraubensäure und folgende Decarboxylierung erhalten worden. Es wäre demnach nunmehr als 2-Phenyl-imidazopyridin anzusehen.

Wir haben zur Aufklärung dieses Widerspruches, der die Konstitution aller 2- und/oder 3-substituierten Imidazopyridine und zum Teil ihrer Vorprodukte bis zu den Acylamino-pyridinen unsicher macht, zunächst einmal auf dem folgenden durchsichtigen Wege (VII \rightarrow IV) ein Phenyl-imidazopyridin aufgebaut, das sich als das 135°-Isomere, bisher als 2-Phenyl-Derivat angesehene Produkt erwies:



Die Ausbeute betrug nur 23 %, Hauptprodukt war erwartungsgemäß⁸⁾ das N-Phenacyl-pyridon-(2).

⁵⁾ J. Amer. chem. Soc. **76**, 4470 [1954].

⁶⁾ S. z. B. C. P. Hutter, C. Djerassi, W. L. Beeers, R. L. Mayer u. C. R. Scholz, J. Amer. chem. Soc. **68**, 1999 [1946]; J. A. Kaye, J. C. Kogon u. C. L. Parriss, ebenda **74**, 403 [1952].

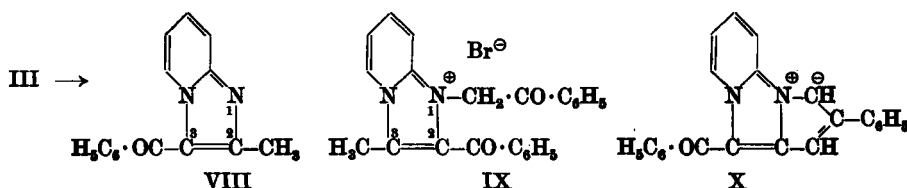
⁷⁾ L. Goldfarb u. M. S. Kondakowa, J. applied Chem. (UdSSR) **15**, 151 [1942].

⁸⁾ F. Kröhnke u. W. Heffe, Ber. dtsch. chem. Ges. **70**, 873, 877 [1937].

Eine Erklärung der sich widersprechenden Befunde konnte darin liegen, daß auf dem Wege V \rightarrow VI oder aber auf dem Wege VII \rightarrow IV eine vollständige Phenacyl-Wanderung eingetreten war⁹⁾.

Die sich daraus ergebenden Folgerungen bzw. Widersprüche seien hier nur angedeutet:

Es müßte bei der von uns¹⁰⁾ durchgeführten Synthese des 135°-Isomeren auf dem Wege II \rightarrow III $\xrightarrow{\text{HBr}}$ 135°-Stoff, also hier in saurem Medium und unter Verdrängung des Acetyls, ebenfalls eine vollständige Phenacyl-Wanderung stattgefunden haben, oder aber es müßte dem 2-Acetamino-pyridin in Wirklichkeit die Formel IIa zukommen. Das hätte weiter zur Folge, daß auch bei dem auf alkalischen Wege (III \rightarrow VIII) gewonnenen 2- und 3-substituierten Imidazopyridin⁹⁾ VIII die Substituenten in 2 und 3 zu vertauschen wären.

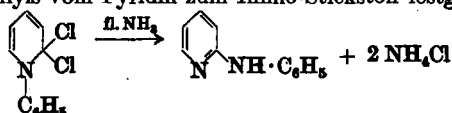


Dann aber wäre die tatsächlich beobachtete intramolekulare Wasserabspaltung von IX aus zu einem als X aufgefaßten „Anhydro-enolbetain“¹⁰⁾ nicht erklärlich, denn ein Ringschluß von 1 nach 3 in IX ist, wovon man sich am Kalottenmodell überzeugen kann, ausgeschlossen. Und gegen die noch verbleibende Möglichkeit, daß der Phenacyl-Rest in IX an das Pyridin-N-Atom gegangen sein könnte, spricht der positive Ausfall der Pikrylchlorid-Reaktion⁹⁾, die in nun zahlreichen Fällen nur dann positiv war, wenn der Phenacyl-Rest an einem im Ring doppelt gebundenen N-Atom sitzt.

Inzwischen hat sich eine zwanglose andere Erklärung des Verlaufs der Reaktion V \rightarrow Phenyl-imidazopyridin (135°) ergeben. Der Ersetzung des Alkalimetalls in V durch die Phenacyl-Gruppe folgt nämlich (111°!) der Ringschluß zum Imidazopyridin, wobei 1 Mol. Wasser frei wird, das zweifellos sogleich weitere Mengen von V in α -Amino-pyridin überführt. In der homogenen Lösung bei 111° reagiert nun auch dieses, sicher sehr schnell, unter Ringschluß mit Bromacetophenon, und zwar normal zum 2-Phenyl-imidazopyridin (in der bisherigen Bezifferung, Formel IV) und Wasser, das weiteres α -Amino-pyridin aus V freimacht usw. Es ist danach nicht erstaunlich, daß die amerikanischen Autoren 42% d. Theorie an 2-Phenyl-imidazopyridin vom Schmp. 135° erhalten haben.

Wir haben den Versuch von Djerassi und Pettit nachgearbeitet und dabei wie sie das Phenyl-imidazopyridin vom Schmp. 135° gefunden. Außerdem fanden wir aber, freilich in sehr kleiner Menge, ein mit dem Stickstoffgehalt eines Phenyl-imidazopyridin-pikrats übereinstimmendes krist. Pikrat vom

⁹⁾ In der Tat haben J. L. Danjuschewski u. J. L. Goldfarb⁴⁾ beim Dichlorid des N-Phenyl- α -pyridons, und zwar bei der Temperatur des flüssigen Ammoniaks, eine Wanderung des Phenyls vom Pyridin zum Imino-Stickstoff festgestellt:



¹⁰⁾ K. Schilling, F. Kröhnke u. B. Kickhöfen, I. Mitteil.³⁾, Formel IX A \leftrightarrow B \leftrightarrow C.

Schmp. 236–237°, das mit dem Pikrat aus dem 135°-Stoff vom Schmp. 233 bis 234° eine starke Schmelzpunktsdepression zeigte. Wir halten es für das 3-Phenyl-imidazopyridin-pikrat, für das Goldfarb und Kondakowa⁷⁾ den Schmp. 236° angeben.

Da bei diesem Versuch viel dunkler Teer entstand, haben wir bei einem zweiten Versuch das Lithiumsalz des α -Amino-pyridins in heißem Benzol statt Toluol, also bei einer um 30° niedrigeren Temperatur dargestellt und haben vor allem die Einwirkung des ω -Brom-acetophenons auf das auf Seesand niedergeschlagene α -Amino-pyridin-lithium unter sorgfältigstem Wasserausschluß unterhalb von +10° vorgenommen, in der Erwartung, daß unter diesen Bedingungen der Ringschluß und damit die Wasserbildung ausbleiben würden. Erst nach vollständiger Zugabe des Bromketons und längerem Stehenlassen haben wir dann erhitzt. Aber auch dabei entstand viel, größtenteils neutrales Harz. Offensichtlich war ein beträchtlicher Teil des Phenacylbromids der Selbstkondensation usw. anheimgefallen, so daß wir bei der Aufarbeitung auch beträchtliche Mengen α -Amino-pyridin (als Pikrat, Schmp. 217°) antrafen. Auch bei diesem Versuch fanden wir eine sehr geringe Menge des gleichen Pikrats vom Schmp. 236–237°, dagegen sicher kein der 135°-Base entsprechendes Pikrat vom Schmp. 233–234°, vielmehr ergab ein Misch-Schmp. beider Pikrate eine starke Schmelzpunktsdepression. Es ist danach offensichtlich auch die von uns gewählte zweite Versuchsanordnung nur geeignet, das Entstehen des nunmehr definitiv als 2-Phenyl-imidazopyridin anzusprechenden Produkts zu verhindern, aber sie läßt sich nicht zur Darstellung von 3-Phenyl-imidazopyridin heranziehen, weil kompliziertere Reaktionen dabei den Vorrang haben.

Zugleich mit dieser Sicherstellung der bisherigen Zuordnungen im Imidazol-Rest des Imidazopyridins ist nun auch die Konstitution der 2-Acylamino-pyridine erhärtet, die zwar nie in Zweifel gezogen, aber auch nicht eigentlich bewiesen worden ist. Die gleichen Schlüsse, die letztlich dem von Djerassi und Pettit gegebenen Anstoß zu verdanken sind, gelten zweifellos auch für die Ortsbestimmungen im Imidazo-(2.1-b)-thiazol¹¹⁾.

Hrn. Prof. Dr. C. Djerassi, Wayne University, Detroit, danken wir für die Durchsicht des Manuskripts und für seine freundliche Zustimmung zur Veröffentlichung dieser Arbeit.

Beschreibung der Versuche

1. Durch die Lösung von 0.5 g trockenem Phenacyl-2-chlor-pyridinium-bromid in 10 cm Dimethylformamid leitete man unter sorgfältigem Wasserausschluß bei +5° bis +10° 3 Stdn. lang Ammoniak hindurch. Danach wurde der Rückstand der gelbroten Lösung in Wasser aufgenommen, die Lösung alkalisch gemacht und ausgeäthert. Der mit Natriumsulfat getrocknete und mit Tierkohle geklärte Ätherauszug wurde eingedampft, dann mit Wasser unter Zusatz von etwas Bromwasserstoffsäure digeriert, wobei *N*-Phenacyl- α -pyridon vom Schmp. 154° zurückblieb, ausgeäthert und alkalisch gemacht: 70 mg = 22.7% d.Th. an farblosen Prismen aus Alkohol/Wasser vom Schmp. 134–135°, Misch-Schmp. mit dem direkt aus α -Amino-pyridin und Bromacetophenon gewonnenen 2-Phenyl-imidazopyridin: 135–136°.

2. Die Umsetzung des α -Amino-pyridins (3.3 g) mit Lithiumamid (0.8 g) in heißem Toluol und die weitere mit ω -Brom-acetophenon haben wir nach Djerassi und Pettit⁵⁾ vorgenommen. Der Rückstand des i. Vak. entfernten Toluols wurde mit Wasser ausgekocht, das zurückgebliebene Harz in 100 cm Alkohol aufgenommen, mit Tierkohle filtriert und stark eingeeengt, mit Wasser versetzt, alkalisch gemacht und ausgeäthert. Die Auskochung des Äther-Rückstandes mit Ligroin ließ ein Harz zunächst ungelöst, das in Alkohol/Bromwasserstoffsäure aufgenommen wurde. Die daraus mit Alkali gefällten

¹¹⁾ B. Kickhöfen u. F. Kröhnke, Chem. Ber. 88, 1109 [1955] (III. Mittel.).

Basen gaben mit n HBr zunächst 2-Phenyl-imidazopyridin-hydrobromid vom Schmp. 122–123° (0.65 g = 6.7%), dessen Mutterlauge mit Pikrinsäure das Pikrat davon (Schmp. 232–233°; 1.1 g = 7.4%), weiter das des 3-Phenyl-imidazopyridins vom Schmp. 237–238° aus viel Alkohol (48 mg = 0.3%); Misch-Schmp. mit dem Pikrat des 2-Phenyl-Derivats unscharf bei 217–218°.

$C_{19}H_{13}O_7N_5$ (423.3) Ber. N 16.55 Gef. N 16.32

Der erste Ligroin-Auszug (s. oben) wurde in alkohol. Bromwasserstoffsäure gelöst und alkalisch gemacht, wobei ein Gemisch von 2-Phenyl- und 3-Phenyl-imidazopyridin fiel; alkohol. Bromwasserstoffsäure trennte daraus 0.4 g = 4.1% Hydrobromid, Pikrinsäure eine weitere Menge 2-Phenyl-Salz ab. Zum Schluß blieb nach Fortnehmen der überschüss. Pikrinsäure mit Äther das oben erwähnte Pikrat des 3-Phenyl-imidazopyridins vom Schmp. 237–238°; seine Menge betrug nur 12 mg = 0.1%.

3. 3.3 g α -Amino-pyridin in 60 ccm trockenem Benzol und 0.85 g Lithiumamid wurden nach Zugabe von reinstem Seesand 3 Stdn. gekocht. Bei +5° wurden unter häufigem Umschütteln 6.3 g ω -Brom-acetophenon (= 0.9 Mol) in 40 ccm Benzol tropfenweise zugegeben. Man ließ über Nacht stehen. Der vom Benzol abdekantierte Rückstand wurde mehrmals in der Kälte mit Alkohol digeriert, die alkohol. Lösungen 1 Stde. gekocht und mit Tierkohle filtriert. Im Gegensatz zum vorerwähnten Versuch zeigte diese Lösung keine Pikrylchlorid-Reaktion, so daß das Bromacetophenon in diesem Fall nicht teilweise zur Bildung quartären Salzes verbraucht worden war. Der Rückstand des Alkohols wurde in ähnlicher Weise wie beim obigen Versuch aufgearbeitet. Dabei wurde reichlich neutrales, nicht näher untersuchtes Harz abgetrennt, im übrigen 2.5 g = 24.5% α -Amino-pyridin-pikrat und schließlich 0.08 g = 0.54% Pikrat des 3-Phenyl-imidazopyridins vom Schmp. 236–237°, Misch-Schmp. mit dem des 2-Phenyl-Derivats unscharf bei 215–217°.

159. G. S. Deshmukh und M. G. Bapat: Oxydation von Ascorbinsäure mit Seleniger Säure

[Aus Banaras Hindu University, Chemistry Department, Banaras (Indien)]

(Eingegangen am 29. März 1955)

2 Moll. Ascorbinsäure werden unter den gegebenen Versuchsbedingungen von 1 Mol. Seleniger Säure quantitativ zu Dehydro-ascorbinsäure oxydiert. Durch jodometrische Rücktitration der nicht umgesetzten Selenigen Säure und bzw. oder gravimetrische Bestimmung des Niederschlags des metallischen Selen kann diese Redox-Reaktion vorteilhaft zur Schnellbestimmung von Ascorbinsäure benutzt werden.

Reduzierende Stoffe werden im allgemeinen durch direkte Titration mit einer eingestellten Lösung des Oxydationsmittels oder durch Rücktitration seines Überschusses bestimmt. Zur Kontrolle der Zuverlässigkeit der Ergebnisse ist jedoch die zusätzliche Anwendung einer klassischen analytischen Methode notwendig. Frühere Arbeiten dieser Laboratorien¹⁾ zeigten, daß Selenige Säure zur Oxydation von Tl^I zu Tl^{III} benutzt werden kann, wobei, neben der gravimetrischen Bestimmung des metallischen Selen-Niederschlags, das Thallium auch durch jodometrische Titration des Überschusses an Seleniger Säure²⁾ und bzw. oder des Thalliums^{III}) im Filtrat unter geeigneten experi-

¹⁾ G. S. Deshmukh, *Analytica chim. Acta* [Amsterdam] (im Druck).

²⁾ G. S. Deshmukh u. B. R. Sant, *Analyst* 77, 272 [1952].

³⁾ A. R. A. Hollens u. J. F. Spencer, *Analyst* 60, 672 [1935].