

Trypanocide Diamidine mit drei Ringen in zwei isolierten Ringsystemen

von Otto Dann^{*)}, Rainer Fernbach¹⁾, Wolfgang Pfeifer²⁾, Ekke Demant³⁾, Gerhard Bergen⁴⁾, Siegfried Lang⁵⁾ und Gerd Lürding⁶⁾

Aus dem Institut für Angewandte Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg,
D-852 Erlangen

Eingegangen am 4. April 1972

Es werden Diamidine synthetisiert, welche sich vom Typ A des 6- oder 5-Amidino-2-[4-amidino-phenyl]-thionaphthens oder -benzofurans dadurch ableiten, daß der annelierte Fünfring weiter variiert wird, daß ein- und zweigliedrige Brücken zwischen die beiden Ringsysteme eingeschoben werden, und daß die flankierenden Amidino-Gruppen abgewandelt werden. — Nur bei 5-Amidino-2-[4-amidino-phenyl]-indazol (**4c**) und -benztriazol (**10d**) bleiben die hervorragenden trypanociden Eigenschaften des Typs A erhalten.

Trypanocidal Diamidines with Three Rings in Two Isolated Ring Systems

Diamidines are synthesized, which are derived of type A of 6- or 5-amidino-2-[4-amidino-phenyl]-thionaphthene or -benzofuran by further variation of the condensed five-membered ring, by insertion of a bridge of one or two atoms between the two ring systems and by variation of the amidino groups. — Only 5-amidino-2-[4-amidinophenyl]-indazole (**4c**) and -benztriazole (**10d**) retained the outstanding trypanocidal properties of type A.

Nachdem wir gefunden hatten^{7,8)}, daß die isosteren Diamidine des Typs A (mit drei Ringen in zwei isolierten Ringsystemen) optimale trypanocide Eigenschaften besitzen, wobei eine überraschende Spezifität gegen menschenpathogene oder tierpathogene Trypanosomen durch die 5- oder 6-Stellung der einen Amidino-Gruppe am kondensierten Ringsystem im Verein mit dem Ringglied Y erzielt wird, drängten sich weitere Molekülvariationen auf. Nachfolgend wird die Darstellung von wei-

*) Herrn Professor Dr. H.-J. Bielig zum 60. Geburtstag in alter Verbundenheit gewidmet.

1) R. Fernbach, Dissertation Univ. Erlangen-Nürnberg 1969.

2) W. Pfeifer, Dissertation Univ. Erlangen-Nürnberg 1970.

3) E. Demant, Dissertation Univ. Erlangen-Nürnberg 1968.

4) G. Bergen, Dissertation Univ. Erlangen-Nürnberg 1968.

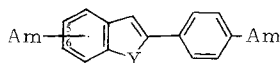
5) S. Lang, Dissertation Univ. Erlangen-Nürnberg 1968.

6) G. Lürding, Dissertation Univ. Erlangen-Nürnberg 1968.

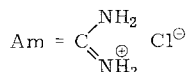
7) O. Dann, E. Hieke, H. Hahn, H.-H. Misserre, G. Lürding und R. Rößler, Liebigs Ann. Chem. **734**, 23 (1970).

8) O. Dann, G. Bergen, E. Demant und G. Volz, Liebigs Ann. Chem. **749**, 68 (1971).

teren Vertretern mit drei Ringen in zwei isolierten Ringsystemen beschrieben, die durch *Änderungen des annelierten Ringes*, durch *Einschiebungen zwischen den beiden Ringsystemen* und durch *Abwandlungen der flankierenden Amidino-Gruppen* gekennzeichnet sind.



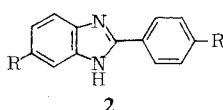
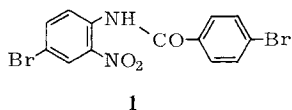
A: Y = S, O, CH₂, NH



Änderungen des annelierten Ringes

Annelierte Fünfringe

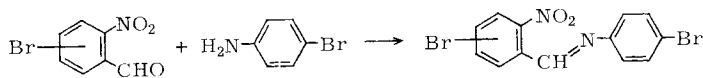
Von den Variationsmöglichkeiten mit zwei Heteroatomen im annelierten Ring haben *Bower, Stephens* und *Wibberley*⁹⁾ Vertreter mit isosterem Ersatz von $-\text{CH}=\text{}$ in **A** durch $-\text{N}=\text{}$ sowie mit Y = S, O, NH bzw. NCH₃ bereits beschrieben und für das Derivat **2c** des Benzimidazols die beste trypanocide Wirksamkeit gefunden.



2	R
a	Br
b	CN
c	Am

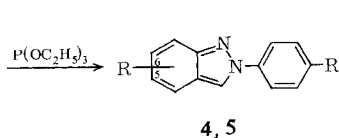
Zum Vergleich haben wir **2c** abweichend von den genannten Autoren⁹⁾ auf dem Wege **1** → **2a** → **2b** → **2c** bereitet¹⁰⁾.

Von den weiteren Varianten mit zwei Heteroatomen im Fünfring ließen sich die Derivate **4** und **5** des *Indazols* vorteilhaft durch Ringschluß nach den Angaben von *Cadogan* und Mitarbeitern¹¹⁾ gewinnen:



3a: 5-Br

b: 4-Br



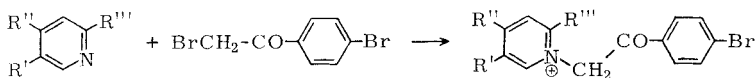
4	R (an C-5)
5	R (an C-6)
a	Br
b	CN
c	Am

⁹⁾ J. D. Bower, F. F. Stephens und D. G. Wibberley, J. chem. Soc. [London] **1950**, 3341.

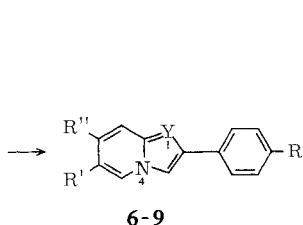
¹⁰⁾ Diese Versuche führte Herr H. Hahn aus.

¹¹⁾ J. I. G. Cadogan, M. Cameron-Wood, R. K. Mackie und R. J. G. Searle, J. chem. Soc. [London] **1965**, 4831.

Variationsmöglichkeiten mit einem gemeinsamen Stickstoffatom im kondensierten Ringsystem ließen sich — dank den von *Tschitschibabin*^{12,13)} ausgearbeiteten Synthesen — mit dem Derivat **6c** des *Indolizins* und den Abkömmlingen **8c**, **9d** des *Pyrimidazols* verwirklichen:



R'	R''	R'''
CN	H	CH ₃
Br	H	NH ₂
H	CONH ₂	NH ₂



	Y	R	R'	R''
6a	CH	Br	CN	H
b	CH	CN	CN	H
c	CH	Am	Am	H
7a	CH	Br	H	Br(Cl)
b	CH	CN	H	CN
8a	N	Br	Br	H
b	N	CN	CN	H
c	N	Am	Am	H

	Y	R	R'	R''
9a	N	Br	H	CONH ₂
b	N	Br	H	CN
c	N	CN	H	CN
d	N	Am	H	Am
e	N	Br	H	CH ₃ ¹⁹⁾
f	N	Br	H	CO ₂ CH ₃
g	N	Br	H	CO ₂ H

Während 6-Amidino-2-[4-amidino-phenyl]-indolizin (**6c**) über die Kondensation von 2-Methyl-5-cyan-pyridin¹⁴⁾ mit 4.ω-Dibrom-acetophenon unschwer zugänglich war, blieb unsere Absicht, zum isomeren 7.4'-Diamidin zu gelangen, erfolglos, nachdem 4-Brom-2-methyl-pyridin¹⁵⁾ oder 4-Chlor-2-methyl-pyridin¹⁶⁾ bei der analogen Umsetzung überwiegend mit sich selbst polykondensierten und nur wenig **7a** erhältlich war.

Ohne jedes Hindernis führte der Weg vom 5-Brom-2-amino-pyridin¹⁷⁾ über **8a** und **8b** zum 6-Amidino-2-[4-amidino-phenyl]-pyrimidazol (**8c**). Dagegen war das isomere 7.4'-Diamidin **9d** erst auf dem Umwege über das Schlüsselprodukt 2-Amino-4-carbamoyl-pyridin¹⁸⁾ durch die Folge **9a** → **9d** greifbar.

¹²⁾ A. E. Tschitschibabin, Ber. dtsch. chem. Ges. **60**, 1607 (1927); Ng. Ph. Buu-Hoi, P. Jacquignon, Ng. D. Xuong und D. Lavit, J. org. Chemistry **19**, 1370 (1954); V. S. Venturella, J. pharmac. Sci. **52**, 868 (1963); **53**, 1166 (1964); L. A. Walter und Ph. Margolis, J. med. Chem. **10**, 498 (1967).

¹³⁾ A. E. Tschitschibabin, Ber. dtsch. chem. Ges. **59**, 2048 (1926).

¹⁴⁾ Pl. A. Plattner, W. Keller und A. Boller, Helv. chim. Acta **37**, 1379 (1954).

¹⁵⁾ E. Ochiai und I. Suzuki, Pharmac. Bull. [Tokyo] **2**, 147 (1954) [C. A. **50**, 1015c (1956)].

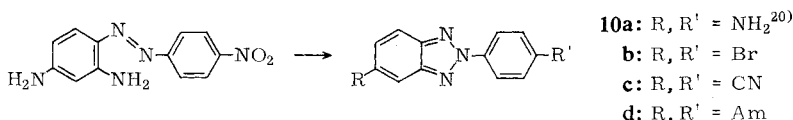
¹⁶⁾ H. N. Bojarska-Dahlig, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **78**, 981 (1959).

¹⁷⁾ A. E. Tschitschibabin und W. S. Tjashelowa, [J. russ. physik.-chem. Ges.] **50**, 495 (1918) [C. **1923 II**, 1021].

¹⁸⁾ G. Ferrari und E. Marcon, Farmaco [Pavia], Ediz. sci. **13**, 485 (1958).

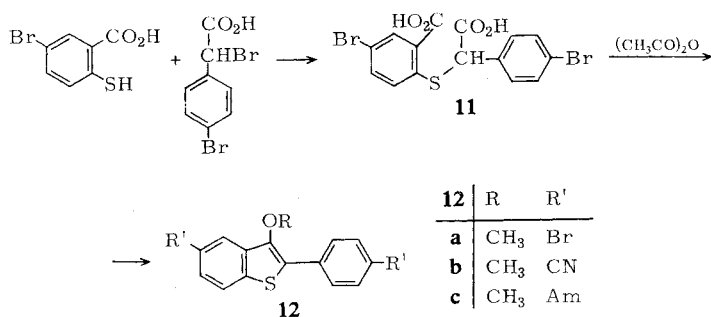
In Vorversuchen hatte sich eine Überführung des bekannten **9e**¹⁹⁾ in **9b** weder durch Oxydation mit CrO_3 oder mit SeO_2 noch durch Umsetzung mit *N*-Brom-succinimid, wobei nicht unerwartet Kernbromierung eingetreten war, erreichen lassen. Varianten, über **9f** oder **9g** zu **9a** zu gelangen, hatten danach nicht weiter verlockt.

Mit dem Derivat **10d** des *Benztriazols* endeten unsere Variationen der Ringglieder des annelierten Fünfringes, nachdem sich keine besonderen trypanociden Wirksamkeiten mehr abzeichneten.



Des weiteren unternahmen wir es, mit **12c** den Einfluß einer zusätzlichen Methoxylgruppe im annelierten Fünfring abzuklären, mit **14k** den Einfluß einer Verlagerung des isolierten Phenylringes aus der 2- in die 3-Stellung aufzuhellen und außerdem den Einfluß der Vereinfachung des Moleküls durch Entfernung des isolierten Phenylringes (**15i**) oder durch Aufspaltung des Fünfringes (**16c**, **17c**) zu studieren. Diese Vorhaben ließen sich am Thionaphthen verwirklichen.

Für das 3-Methoxy-5-amidino-2-[4-amidino-phenyl]-thionaphthen (**12c**) erwies sich folgender Weg als gangbar:



Bei der Überführung von **12a** in **12b** mit Kupfer(I)-cyanid bewährte sich siedendes Dimethylformamid²¹⁾ anstelle von Chinolin als Lösungsmittel.

Für das 5-Amidino-3-[4-amidino-phenyl]-thionaphthen (**14k**) griffen wir auf die Methode von Krollpfeiffer und Mitarbeitern²²⁾ zur Herstellung von 3-Phenyl-thionaphthenen zurück. Sie wurde auf das aus 4-Methyl-thiophenol-methyläther und 4-Brom-

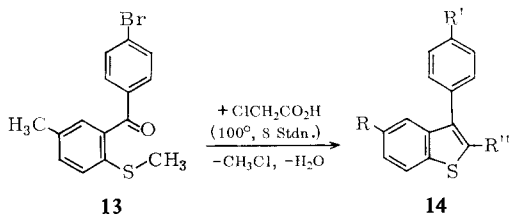
¹⁹⁾ Ng. Ph. Buu-Hoi und Ng. Hoan, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **68**, 441 (1949).

²⁰⁾ M. P. Schmidt und A. Hagenböcker, Ber. dtsch. chem. Ges. **54**, 2191 (1921).

²¹⁾ L. Friedman und H. Shechter, J. org. Chemistry **26**, 2522 (1961).

²²⁾ F. Krollpfeiffer, H. Hartmann und F. Schmidt, Liebigs Ann. Chem. **563**, 15 (1949); F. Krollpfeiffer, K. L. Schneider und A. Wißner, ebenda **566**, 139 (1950).

benzoylchlorid in Schwefelkohlenstoff mit Aluminiumchlorid zugängliche 4'-Brom-2-methylmercapto-5-methyl-benzophenon (**13**) übertragen, wobei mit guter Ausbeute die 5-Methyl-3-[4-brom-phenyl]-thionaphthen-2-carbonsäure (**14a**) entstand. Deren Methylester **14c** mit geschützter 2-Stellung, nicht jedoch das ungeschützte Decarboxylierungsprodukt **14b**, war der bekannten⁷⁾ Überführung der Methyl- in die Cyan-Gruppe mit Hilfe von *N*-Brom-succinimid zugänglich, wobei man den Methyl-ester **14h** erhielt. Dessen zugehörige Säure **14i** lieferte mit Kupfer(I)-cyanid in siedendem Chinolin unter Decarboxylierung das Dinitril **14j**.



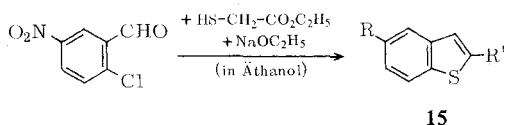
14	R	R'	R''
a	CH ₃	Br	CO ₂ H
b	CH ₃	Br	H
c	CH ₃	Br	CO ₂ CH ₃
d	CH ₂ Br	Br	CO ₂ CH ₃
e	CH ₂ [(CH ₂) ₆ N ₄]Br	Br	CO ₂ CH ₃
f	CHO	Br	CO ₂ CH ₃
g	CH(NO ₂)	Br	CO ₂ CH ₃
h	CN	Br	CO ₂ CH ₃
i	CN	Br	CO ₂ H
j	CN	CN	H
k	Am	Am	H

Folgenden Vorversuchen, dieses Verfahren abzukürzen, blieb der Erfolg versagt: Die Umsetzung von 4-Brom-thiophenol-methyläther mit 4-Brom-benzoylchlorid in Schwefelkohlenstoff mit Aluminiumchlorid lieferte in nur bescheidener Ausbeute ein als 2,4'-Dibrom-4-methylmercapto-benzophenon ansprechbares Produkt. Diese Substanz zeigte nämlich im IR-Spektrum die starke Diarylketon-Bande, welche — abgesehen von weiteren Übereinstimmungen — im IR-Spektrum von **13** bei 1670 cm⁻¹ lag, bei 1675 cm⁻¹ und setzte sich, im Gegensatz zu **13**, weder mit Chloressigsäure noch mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin um. Der Verdacht, daß es sich bei der 1675-cm⁻¹-Bande um eine Thioestercarbonyl-Bande handeln könnte, welche für Thiobenzoessäure-*S*-[4-brom-phenyl]-ester bei 1681 cm⁻¹ angegeben ist²³⁾, ließ sich durch Herstellung der Vergleichspräparate 4-Brom-thiobenzoessäure-*S*-phenylester und 4-Brom-thiobenzoessäure-*S*-[4-brom-phenyl]-ester entkräften.

²³⁾ R. A. Nyquist und W. J. Potts, Spectrochim. Acta [Amsterdam] **1959**, 514.

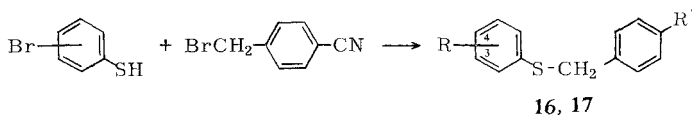
Einige nach *Hahn*²⁴⁾ in siedendem Toluol unter Zusatz von Zinkchlorid, Phosphor(V)-oxid und Aluminiumoxid durchgeführte Ringschlußversuche mit [3-Brom- bzw. 3-Methylphenyl]-[4-nitro-phenacyl]-sulfid gaben nur enttäuschende Ausbeuten an als 6-Brom- bzw. 6-Methyl-3-[4-nitro-phenyl]-thionaphthen anzusehenden Ringschlußprodukten.

Zu dem vereinfachten 2,5-Diamidino-thionaphthen (**15i**) gelangte man über die bekannte 5-Brom-thionaphthen-2-carbonsäure (**15d**)^{25, 26)}, welche besser über die aus **15a** und **15b** erhältliche 5-Amino-thionaphthen-2-carbonsäure²⁷⁾ (**15c**) zugänglich ist, durch Sandmeyer-Reaktion nach Diazotierung in 24proz. Bromwasserstoffsäure.



15	R	R'
a	NO ₂	CO ₂ C ₂ H ₅ ²⁸⁾
b	NO ₂	CO ₂ H ^{28, 27)}
c	NH ₂	CO ₂ H ²⁷⁾
d	Br	CO ₂ H ^{25, 26)}
e	Br	COC1 ²⁶⁾
f	Br	CONH ₂
g	Br	CN
h	CN	CN
i	Am	Am

Schließlich wurden als Beispiele aufgespaltener Ringe noch **16c** und **17c** wie folgt hergestellt:



16	R(an C-3)	R'
a	Br	CN
b	CN	CN
c	Am	Am

17	R(an C-4)	R'
a	Br	CN
b	CN	CN
c	Am	Am

Annelierter Sechsring

Einen annelierten Sechsring hatten bereits *Bower, Stephens* und *Wibberley*⁹⁾ mit dem 6-Amidino-2-[4-amidino-phenyl]-chinolin verwirklicht. Bei der Beurteilung von dessen mäßiger trypanocider Wirksamkeit⁹⁾ war neben dem Einfluß des Sechsringes

²⁴⁾ H. Hahn, Dissertation Univ. Erlangen-Nürnberg. 1965.

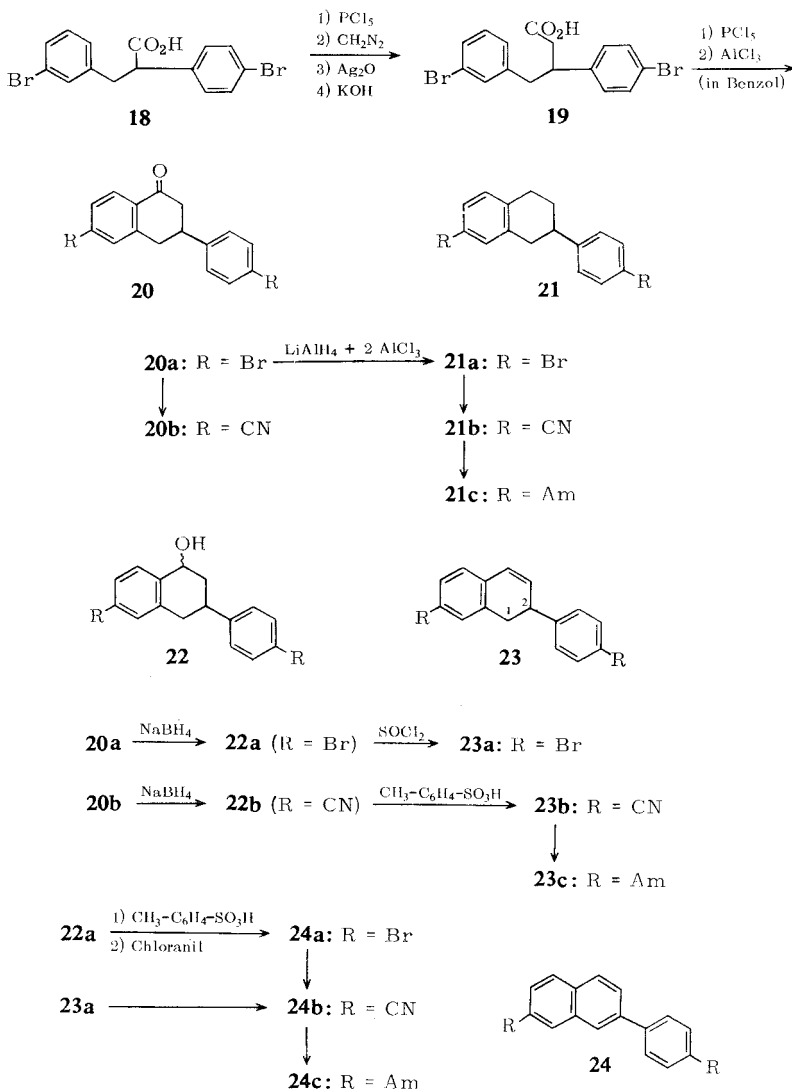
²⁵⁾ G. M. Badger, D. J. Clark, W. Davies, K. T. H. Farrer und N. P. Kefford, J. chem. Soc. [London] **1957**, 2624.

²⁶⁾ Y. Matsuki und F. Shoji, J. chem. Soc. Japan, pure Chem. Sect. [Nippon Kagaku Zassi] **86**, 1067 (1965) [C. A. **65**, 13638 h (1966)].

²⁷⁾ K. Fries, H. Heering, E. Hemmecke und G. Siebert, Liebigs Ann. Chem. **527**, 83 (1937).

²⁸⁾ S. Rossi und R. Trave, Farmaco [Pavia], Ediz. sci. **15**, 396 (1960) [C. A. **54**, 24501 i (1960)].

auf die Form des Diamidin-Gerüsts auch der Einfluß des Chinolinstickstoffs zu berücksichtigen. Um denselben auszuschalten, haben wir das 7-Amidino-2-[4-amidino-phenyl]-naphthalin (**24c**) hergestellt. Seine Synthese gelang aus dem 6-Brom-3-[4-brom-phenyl]-1-tetralon (**20a**) über **22a**, **24a** und **24b** bzw. über **22a**, **23a** und **24b**. Das 3-substituierte 6-Brom-1-tetralon **20a** entstand durch Ringschluß des Säure-



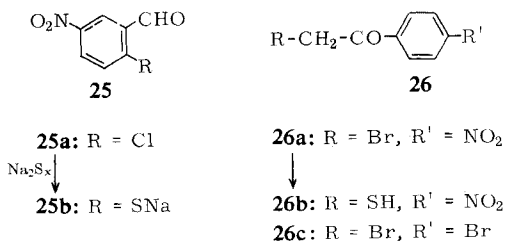
chlorids der Dibromphenylbuttersäure **19**, die durch CH_2 -Einschiebung nach *Arndt* und *Eistert*²⁹⁾ aus der Dibromphenylpropionsäure **18** zugänglich war. (Diese Säure hatte vorher zum Aufbau der 2-Phenyl-inden-Reihe gedient⁸⁾.) Daß bei dem Ringschluß von **19** statt **20a** nicht das isomere 8-Brom-3-[4-brom-phenyl]-1-tetralon erhalten worden war, schlossen wir unter anderem aus der glatten Entstehung des Diamidins **24c** mit der üblichen Pinner-Reaktion, was nur für **24b** wahrscheinlich ist, nachdem diese Methode bereits beim 1-Cyan-naphthalin³⁰⁾ und auch beim 1,5-Dicyan-naphthalin³¹⁾ versagt.

Mit dem partiell hydrierten Diamidin **23c** und dem weiterhydrierten **21c** ließ sich der Einfluß der Ungesättigtheit auf die trypanocide Wirksamkeit studieren. Die Reduktion der Carbonylgruppe von **20a** zu **21a** gelang mit dem eleganten Verfahren von *Brown* und *White*^{32,33)}. Bemerkenswerterweise verlief die Wasserabspaltung aus **22a** mit Thionylchlorid zu **23a** einheitlicher als mit *p*-Toluolsulfonsäure, die zu einem Gemisch führte, das mit Chloranil zu **24a** dehydriert wurde. Mit der Lage der Doppelbindung in 1,2-Stellung von **23a** ließ sich dessen, dem Styrol ähnliche UV-Absorption nicht vereinbaren. Zwischen den verbleibenden Möglichkeiten einer in **23a** und **23b** formulierten $\Delta^{3,4}$ -Bindung oder einer fraglichen $\Delta^{2,3}$ -Bindung wurde experimentell nicht entschieden; es blieb zu vermuten, daß bei der Wasserabspaltung aus **22a** mit *p*-Toluolsulfonsäure ein Isomerengemisch mit $\Delta^{3,4}$ - und $\Delta^{2,3}$ -Bindung entstanden war.

Einschiebungen zwischen den beiden Ringsystemen

Einkohlenstoffbrücken

Die Einschiebung einer Einkohlenstoffbrücke in Typ A ließ sich sowohl in der Reihe des Thionaphthens mit **27e**, **28c** als auch des Benzofurans mit **29c**, **30c** und **30f** studieren. Die mögliche Einschiebung von längeren Brücken blieb auf Beispiele mit zwei Gliedern beschränkt, da diese bereits einen starken Abfall der trypanociden Wirkung erkennen ließen.



²⁹⁾ F. *Arndt* und B. *Eistert*, Ber. dtsch. chem. Ges. **68**, 200 (1935).

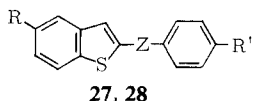
³⁰⁾ A. *Pinner*, Ber. dtsch. chem. Ges. **23**, 2917 (1890).

³¹⁾ H. *King* und E. V. *Wright*, J. chem. Soc. [London] **1939**, 253.

³²⁾ B. R. *Brown* und A. M. S. *White*, J. chem. Soc. [London] **1957**, 3755.

³³⁾ J. *Blackwell* und W. J. *Hickinbottom*, J. chem. Soc. [London] **1961**, 1405.

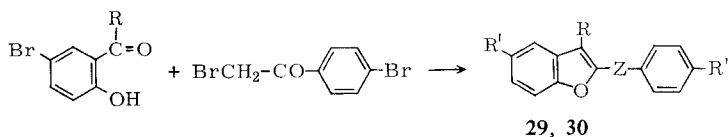
Verwirklicht wurde die Einschlebung einer Einkohlenstoffbrücke ($Z = \text{CO}$ bzw. CH_2) in der *Reihe des 2-Phenyl-thionaphthens* mit den Diamidinen **27e** und **28c**. Das Schlüsselprodukt zu ihrer Darstellung, das Dibromid **27c**, konnte auf vier Wegen⁶⁾



		27	Z	R	R'			28	Z	R	R'
25a + 26b 25b + 26a	a	→	CO	NO ₂	NO ₂	27c	→	a	CH ₂	Br	Br
	b		CO	NH ₂	NH ₂			b	CH ₂	CN	CN
	c		CO	Br	Br			c	CH ₂	Am	Am
	d		CO	CN	CN						
	e		CO	Am	Am						
25b + 26c	f	→	CO	NO ₂	Br						
	g		CO	NH ₂	Br						

erhalten werden. Unvorteilhaft verliefen alle Umsetzungen über das nicht gefaßte Zwischenprodukt **25b**²⁷⁾ mit **26a** oder **26c**. Die wesentlich besseren Ausbeuten bei der Reaktion des gut zugänglichen *2-Chlor-5-nitro-benzaldehyds* (**25a**) mit dem nicht gefaßten **26b** machten den Versuch einer vierten Kombination, **25a + 26** ($R = \text{SH}$, $R' = \text{Br}$), entbehrlich. Die Hydrierung der CO-Gruppe in **27c** ohne Entbromierung zu $-\text{CH}_2-$ in **28a** gelang wieder mit $1 \text{ LiAlH}_4 + 2 \text{ AlCl}_3$ ^{32,33)}.

Die Einschlebung der Einkohlenstoffbrücke in der *Reihe des 2-Phenyl-benzofurans* verlief analog und führte zu den Beispielen **29c**, **30c** und **30f**.



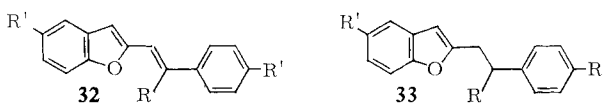
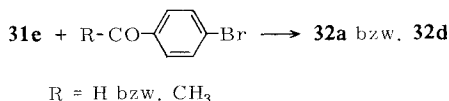
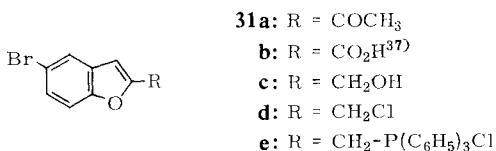
29	Z	R	R'		30	Z	R	R'
a	CO	H	Br ³⁴⁾	→	a	CH ₂	H	Br
b	CO	H	CN		b	CH ₂	H	CN
c	CO	H	Am		c	CH ₂	H	Am
d	CO	CH ₃	Br ³⁵⁾	→	d	CH ₂	CH ₃	Br
					e	CH ₂	CH ₃	CN
					f	CH ₂	CH ₃	Am

³⁴⁾ E. Schraufstätter und S. Deutsch, Z. Naturforsch. **4b**, 276 (1949).

³⁵⁾ H. Singh und R. S. Kapil, J. Indian chem. Soc., ind. News Edit. **37**, 695 (1960) [C. A. **55**, 12382 (1961)].

Zweikohlenstoffbrücken

Die Einschiebung von Zweikohlenstoffbrücken mit Hilfe der Wittig-Reaktion wurde, wegen der besseren Zugänglichkeit, auf die *Reihe des 2-Phenyl-benzofurans* beschränkt: Beispiele **32c**, **32f**, **33b** und **33d**. Das ursprünglich aus 5-Brom-salicylaldehyd³⁶⁾ und Brommalonsäuredimethylester in Natronlauge hergestellte Ausgangsmaterial **31b**³⁷⁾ haben wir vorteilhafter durch Haloformreaktion des aus Chloraceton und 5-Brom-salicylaldehyd gut erhältlichen **31a** bereitet. **32a** bzw. **32d** entstanden aus **31e** mit 4-Brom-benzaldehyd bzw. 4-Brom-acetophenon.



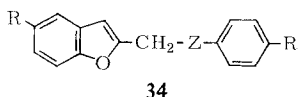
32	R	R'
a	H	Br
b	H	CN
c	H	Am
d	CH ₃	Br
e	CH ₃	CN
f	CH ₃	Am

	33	R	R'
32b →	a	H	CN
	b	H	Am
32e →	c	CH ₃	CN
	d	CH ₃	Am

Der isostere Ersatz eines Kohlenstoffatoms in der Zweikohlenstoffbrücke (Beispiele **34c**, **34f** und **34h**) ließ sich schließlich auch durch Verätherung von **31d** zu **34a** und **34d** erreichen, während **34g** durch Oxydation von **34e** entstand.

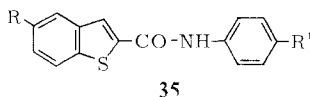
³⁶⁾ L. Ch. Raiford und L. K. Tanzer, J. org. Chemistry **6**, 722 (1941); H. Wynberg, Chem. Reviews **60**, 169 (1960).

³⁷⁾ R. Kurdukar und N. V. Subba Rao, Proc. Indian Acad. Sci., Sect. A **58**, 336 (1963) [C. A. **60**, 11972 (1964)].



34	Z	R	R
a	O	Br	CN
b	O	CN	CN
c	O	Am	Am
d	S	Br	Br
e	S	CN	CN
f	S	Am	Am
g	SO ₂	CN	CN
h	SO ₂	Am	Am

Das bereits erwähnte 5-Brom-thionaphthen-2-carbonsäurechlorid²⁶⁾ (**15e**) gab mit 4-Cyan-anilin **35b** mit einer Säureamidbrücke, welche die Pinner-Reaktion **35b** → **35c** bemerkenswert gut überstand.



35	R	R'
a	Br	CN
b	CN	CN
c	Am	Am

Abwandlungen der flankierenden Amidinogruppen

Die Variation oder der Ersatz der Amidinogruppen in Diamidinen durch andere *kationische Gruppen*, was immer wieder verlockt hat^{38–40)}, ist von uns *beidseitig* (Beispiele **36a**⁷⁾—**i**, und **37a**—**c**) sowie *halbseitig* (Beispiele **38c**, **e**, **g**, **h**, **i**), bezogen auf den ursprünglichen Typ A, verwirklicht worden.

Der Austausch der Amidinogruppe durch die bei anderen trypanociden Molekültypen³⁸⁾ bereits mehrfach bewährte 2,4-Diamino-pyrimidin-Gruppierung gelang durch die bekannte^{41–44)} Alkylierung mit 2-Amino-4-chlor-6-methyl-pyrimidin in verdünnter Salzsäure für **36a**⁷⁾ → **36b** und **37a** → **37b** mit vierfachem Salzsäure-Überschuß unter Zusatz von Essigsäure als Lösungsmittel und im Falle von **38b** → **38d** mit der äquivalenten Menge Salzsäure in Dimethylformamid als Lösungsmittel. Die bekannte

³⁸⁾ Vgl. die bei Lit.⁷⁾ angegebenen Übersichten, dort Fußnoten 8–12).

³⁹⁾ H. Jensch, Med. u. Chem. **6**, 134 (1958); H. Jensch, Dtsch. Bundes-Pat. 950 637 v. 11. 10. 1956 (Farbwerke Hoechst) [C. A. **53**, 6266 (1959)].

⁴⁰⁾ M. Hartmann und O. Isler, Amer. Pat. 2 461 156 v. 8. 2. 1949 [C. A. **43**, 3852 h (1949)].

⁴¹⁾ Farbenfabriken Bayer AG, Engl. Pat. 1 020 306 v. 4. 9. 1963 [C. A. **64**, 14 195 g (1966)].

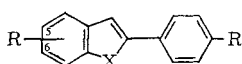
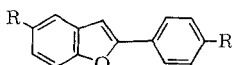
⁴²⁾ Dr. A. Wander AG, Niederländ. Pat. 6 505 224 v. 25. 10. 1965 [C. A. **64**, 19 638 h (1966)]; vgl. auch G. Schmidt, Experientia [Basel] **21**, 276 (1965).

⁴³⁾ H. Loewe und J. Urbanietz, Dtsch. Bundes-Pat. 1 241 832 v. 23. 2. 1963 [C. A. **68**, 49 639 h (1968)]; vgl. auch C. A. **66**, 1457 a (1967)].

⁴⁴⁾ P. A. Barrett, F. H. S. Curd und W. Hepworth, J. chem. Soc. [London] **1953**, 50.

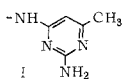
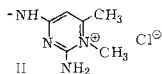
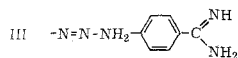
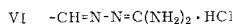
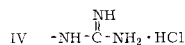
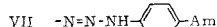
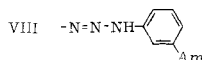
Alkylierung mit 2-Amino-4-chlor-1.6-dimethyl-pyrimidiniumjodid⁴⁵⁾ erfolgte in den Fällen **36a**⁷⁾ → **36c** und **37a** → **37c** glatt in wäßriger Suspension, wonach durch Umlösen der Alkylierungsprodukte aus verd. Salzsäure die schwerer löslichen Dichloride einheitlich entstanden, und im Falle **38b** → **38f** in Dimethylformamid, nachdem eine Umsetzung von **36b** mit Methyljodid nicht zum Ziel geführt hatte.

Die ebenfalls bei anderen trypanociden Molekülen bewährte Gruppierung *Amidino-phenyltriazenyl*^{38,39,46)} ließ sich von uns im Typ **A** beiderseitig mit **36d** dadurch ver-

**36a-i**: X = S**37a-c**: X = O**38**

36, 37	R (an C-5)
a ⁷⁾ a	NH ₂
b b	I
c c	II
d -	III
e -	IV
f -	V
	R (an C-6)
g -	NH ₂
h -	IV
i -	VI

38	R	R'
a	CN	NO ₂
b	CN	NH ₂
c	Am	NH ₂
38b → d	CN	I
e	Am	I
38b → f	CN	II
g	Am	II (J [⊖] statt Cl [⊖])
38c → h	Am	VII
38c → i	Am	VIII

**I****V****II****III****IV**

⁴⁵⁾ A. D. Ainley, F. H. S. Curd, W. Hepworth, A. G. Murray und C. H. Vasey, J. chem. Soc. [London] **1953**, 59.

⁴⁶⁾ S. S. Berg, L. Bretherick, K. Washbourn und W. R. Wragg, J. chem. Soc. [London] **1963**, 4617, 4623.

wirklichen, daß eine salzsaure Lösung von tetrazotiertem **36a**⁷⁾ zur Lösung von 4-Amino-benzamidin-dihydrochlorid gegeben und das Gemisch, gemäß den Erfahrungen von Berg und Mitarbeitern^{46,47)}, sofort mit gesättigter Natriumacetat-Lösung auf pH 5 eingestellt wurde. Bei diesen pH-abhängigen, kritischen Kupplungen entstehen in wechselnden Anteilen o-Amino-azo- und Triazen-Verbindung. Der Anteil an letzterer läßt sich ermitteln⁴⁸⁾, da sie mit Kupfer(I)-chlorid in Salzsäure Stickstoff entwickelt, der volumetrisch gemessen wird; hierbei bewährten sich eine etwas modifizierte Apparatur⁶⁾ und 1.3-Bis-[4-amidino-phenyl]-triazen-dihydrochlorid^{39,49)} als Vergleichssubstanz.

Eine Kupplung von diazotiertem 4-Amino-benzamidin⁴⁹⁾ mit **36a**⁷⁾ mißlang ebenso wie mit **38b** oder **38c**.

Die halbseitige Einführung der Amidinophenyltriazenyl-Gruppierung gelang durch Kupplung von diazotiertem **38c** mit 4-Amino-benzamidin zu **38h** bzw. mit 3-Amino-benzamidin zu **38i** unter den voranstehend erwähnten Bedingungen.

Die beiderseitige Umwandlung der Amidino-Gruppe in die Guanidino-Gruppe³⁹⁾ wurde mit **36e** und **36h** glatt dadurch erzielt, daß man **36a**⁷⁾ bzw. **36g** als Dihydrochloride mit Cyanamid in wenig Wasser nach Jensch³⁹⁾ umsetzte. Die Reaktion von 6-Formyl-2-[4-formyl-phenyl]-thionaphthen⁷⁾ mit Aminoguanidin-hydrochlorid in Dimethylformamid lieferte weiter das Bis-guanylhdyrazon **36i**.

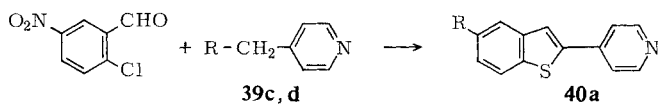
Der bereits vorgezeichnete^{40,42)} Ringschluß der Amidino- zur Imidazolino-Gruppe wurde mit **36f** verwirklicht, wobei sich 1.2-Diamino-äthan entweder mit dem aus 5-Cyan-2-[4-cyan-phenyl]-thionaphthen⁷⁾ in üblicher Weise erhältlichen Diimino-äther-dihydrochlorid⁴⁰⁾ umsetzen ließ oder mit dem aus dem Dinitril mit Schwefelwasserstoff in Pyridin/Dimethylformamid erhältlichen Dithioamid⁴²⁾.

Ein Austausch der Amidinophenyl-Gruppierung im Typ A durch den Pyridinring wurde schließlich mit der Darstellung von **40e** beschritten. Aus 2-Chlor-5-nitro-benzaldehyd und dem Thiuroniumsalz **39c** entstand nach Zusatz von Natronlauge direkt **40a**. Es erübrigte sich also, das isolierte Mercaptan **39d** einzusetzen, welches aus **39a** entweder über des Bunte-Salz **39b** durch saure Hydrolyse oder über **39c** durch alkalische Hydrolyse zugänglich war. Das aus **40a** mit Zinn(II)-chlorid erhältliche Amin **40b** lieferte bei Sandmeyer-Reaktionen **40c** bzw. **40d**, welch letzteres mit der Pinner-Reaktion zu **40e** führte, während diese mit dem aus **40d** und Methyljodid erhaltenen **41c** nicht gelang. Die N-Methyl-pyridinium-Flankierung wurde jedoch mit **41b** verwirklicht, das auf dem Wege **40b** → **41a** → **41b** entstand.

47) S. S. Berg, J. chem. Soc. [London] 1963, 3635.

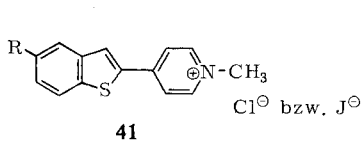
48) S. Siggia und L. J. Lohr, Analytic. Chem. 21, 1202 (1949); L. J. Lohr, ebenda 25, 1117 (1953).

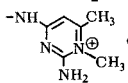
49) H. Jensch, Amer. Pat. 2 673 197 v. 23. 3. 1954 [C. A. 49, 6303 g (1955)].



39	R
a	Cl
b	SSO ₃ [⊖] Na [⊕]
c	SC(NH ₂) ₂ [⊖] Cl [⊖]
d	SH

40	R
a	NO ₂
b	NH ₂
c	Br
d	CN
e	Am



41	R
a	NH ₂
b	
c	CN

Trypanocide Wirksamkeit⁵⁰⁾

Die in Tabelle 1 zusammengestellten Diamidin-dihydrochloride **1d**–**12c**, welche sich nur in den Ringgliedern des annelierten Fünfringes unterscheiden, können wegen des annähernd gleichen fixierten *Abstandes* zwischen den flankierenden Amidino-Gruppen, wegen annähernd gleicher *Flächen*, *Planarität* sowie *Basizität* der Moleküle als weitere *isostere* Vertreter des ursprünglichen^{7, 8)} Typs **A** (S. 38) angesehen werden, so daß die beobachtbaren Unterschiede im trypanociden Wirkungsspektrum auf Unterschiede in den *Nebenvalenzbindungen* zurückzuführen sind.

Gegen die menschenpathogenen *Trypanosoma gambiense* und *T. rhodesiense* zeigt nur 5-Amidino-2-[4-amidino-phenyl]-indazol (**4c**) überragende Wirksamkeit, die jene des isomeren **5c** mit 6-Amidino-Gruppe übertrifft. Ein bemerkenswert breites Wirkungsspektrum bei hervorragender Wirksamkeit gegen das rinderpathogene *T. congolense* zeigt 5(bzw. 6)-Amidino-2-[4-amidino-phenyl]-benzotriazol (**10d**), welches dem 1.3-Bis-[4-amidino-phenyl]-triazin (Berenil[®] 38, 39), mit dem es eine steife Brücke aus drei Stickstoffatomen gemeinsam hat, jedoch unterlegen ist. Das Ergebnis mit dem 3-Methoxy-Substitutionsprodukt **12c** bestärkt die früher⁷⁾ gewonnene Auffassung, daß eine Alkyl-Substitution in 3-Stellung des Typs **A** – wohl infolge Beeinträchtigung der Planarität – nicht zuträglich ist.

⁵⁰⁾ Herrn Dr. W. Raether, Arbeitsgruppe Chemotherapie der Farbwerke Hoechst AG, sowie Herrn Dr. H. Goeth von der Biologischen Forschung (Mikrobiologie) der Dr. Karl Thomae GmbH, Biberach/Riß, verdanken wir die hier mitgeteilten Ergebnisse der biologischen Prüfung, über welche ausführlich an anderer Stelle berichtet werden wird.

Tabelle 1. Vergleich der curativen Wirksamkeit an Mäusen nach der Infektion mit Trypanosomen

Verbdg. Nr.	Curative Wirksamkeit *) bei Infektion mit		
	<i>T. gambiense</i>	<i>T. rhodesiense</i>	<i>T. congolense</i>
1d	++		++
4c	+++	++++	(++)
5c	(++)	+++	(++)
6c	++	(++)	(++)
8c	(+)	+++	(++)
9d	++	(++)	(++)
10d	+++	+++	+++
12c	+++	—	(+)
14k	++	(++)	(+)
15i	++		(+)
16c	+++		(+)
17c	+++		(+)
21c	+++		(+)
23c	(++)		(++)
24c	(++)		(+)
27e	(++)	—	(+)
28c	+++	—	(+)
29c	+++		(++)
30e	+++		(++)
30f	+++		(+)
32c	++	+++	(+)
32f	(++)	(++)	(+)
33b	(++)	(++)	(+)
33d	(++)	(++)	(+)
34c	(+)	(+)	(+)
34f	(++)	(++)	(+)
34h	(++)	(++)	(+)
35c	(++)	(++)	(+)
36a	—	—	—
36b	—	—	—
36c	—	—	—
36d	—	(++)	—
36e	+++		++
36f	(++)	(++)	(+)
36h	+++		++
36i			
37b	—	—	—
37c	(++)	(++)	—
38c	(+)	(++)	(+)
38e	—	—	—
38g	(++)	(++)	(++)
38h	(++)	(++)	—
38i	—	—	—
40e	—	—	—
41b	(++)	(++)	—

*) Bei einmaliger, subcutaner Injektion der Verbindung nach subcutaner Infektion der Mäuse mit Laboratoriumstämmen der Trypanosomen lagen die Mittelwerte der *Dosis curativa minima* (DCM in mg/kg Maus) bei ++++ im Bereich bis 1, bei +++ im Bereich 1–10, bei ++ im Bereich 10–100 und bei + oberhalb 100; bei — war mit der höchsten verträglichen Dosis keine Wirkung mehr zu erkennen. Eingeklammerte Angaben, z. B. (+), zeigen an, daß eine DCM nicht experimentell ermittelt, sondern aus der beobachteten Parasitenverminderung abgeschätzt wurde.

Aber auch wenn die Planarität nicht angetastet wird, was z. B. der Fall ist, wenn die 4'-Amidino-phenyl-Gruppe des Typs A aus der 2-Stellung unter Verlust der Isosterie in die 3-Stellung verlegt wird, so fällt, wie **14k** zeigt, die Wirksamkeit stark ab. Allerdings verringert sich dabei die Entfernung zwischen den beiden Amidinogruppen — den Dreiding-Modellen⁵¹⁾ nach — auf 8.5 Å, während sie in der entsprechenden 6-Amidino-Reihe ca. 12.2 Å und in der 5-Amidino-Reihe ca. 11.6 Å beträgt. Diese verringerte Entfernung kann aber für die gesamte Wirksamkeitseinbuße bei **14k** nicht ausschlaggebend sein, da 2,5-Diamidino-thionaphthen (**15i**) mit 7.5 Å ebenso wie 2,7-Diamidino-naphthalin⁵²⁾ noch beachtlich trypanocid wirkt. Es ist vielmehr anzunehmen, daß die gegenüber dem optimalen Typ A verschiedene Anordnung der Molekülteile in **14k** ausschlaggebend sein wird. Darauf deutet auch das Ergebnis der Aufspaltung des Fünfrings in Typ A mit der —S—CH₂—Brücke bei den Verbindungen **16c** und **17c** hin, worin die maximalen Entfernungen der beiden Diamidinogruppen 11.8 bzw. 12.4 Å betragen. In diesen Fällen äußert sich der Verlust einer steifen Brücke mitsamt der Planarität besonders in einer Einbuße der Wirksamkeit gegen *T. congolense*; Literaturangaben⁵³⁾ nach scheint diese Einbuße bei den Brücken —S— oder —CH₂—S—CH₂— noch erheblicher zu sein.

Beim Austausch des annelierten Fünfrings im Typ A durch den carbocyclischen Sechsring (Verbindungen **21c**, **23c**, **24c**) wird die Entfernung der Amidinogruppen, welche für 7-Amidino-2-[4-amidino-naphthalin] (**24c**) 11.6 Å beträgt, wenig angetastet; aber die trypanocide Wirksamkeit auch der verschiedenen hydrierten Vertreter **23c** und **21c** liegt so eindeutig unter jener von entsprechenden Verbindungen der homologen Fünfring-Reihe des Indens⁸⁾, daß weitere annelierte Sechsringe außer Betracht bleiben konnten.

Die Einschiebung einer Einkohlenstoffbrücke (CO oder CH₂) zwischen die beiden Ringsysteme des Typs A führt zu einem Verlust der Planarität und der fixierten Entfernungen der beiden Amidinogruppen, welche in der einen Extremlage der Modelle etwa 12.2 Å, in der anderen etwa 9.4 Å auseinander liegen. Einhergeht damit sowohl bei den Vertretern **27c** und **28c** des Thionaphthens als auch den analogen Verbindungen **29c**, **30c** und **30f** des Benzofurans eine Wirksamkeitseinbuße. Diese verstärkt sich bei Einschiebung von Zweikohlenstoffbrücken (Beispiele **32c**—**35c**) infolge weiteren Verlustes von Planarität und fixierter Entfernung der beiden Amidinogruppen, welche maximal etwa 14.1 Å auseinander zu liegen kommen. Lediglich eine unsubstituierte, steife *trans*-Äthylen-Brücke (HC = CH) in **32c** ohne die abträgliche Methylgruppe (HC = C—CH₃ in **32f**) vermag den günstigen Einfluß von Planarität und fixierter Entfernung noch geltend zu machen. Insgesamt erschien jedoch der abträg-

⁵¹⁾ Hersteller: Fa. W. Büchi, Flawil/Schweiz.

⁵²⁾ H. King und E. V. Wright, J. chem. Soc. [London] **1939**, 253.

⁵³⁾ J. N. Ashley, H. J. Barber, A. J. Ewins, G. Newbery und A. D. H. Self, J. chem. Soc. [London] **1942**, 103.

liche Einfluß der Einschlebung von Ein- und Zweikohlenstoffbrücken bei unserem Typ A als so einwandfrei und als so *abweichend* vom Typ⁵³⁾ Am-C₆H₄-Brücke-C₆H₄-Am mit reinen Benzolringen, zu welchem Stilbamidin^{®38)} und Pentamidin^{®38)} gehören, daß auf eine weitere Brückenverlängerung verzichtet wurde.

Bei den in Tabelle 1 ab **36a** aufgeführten Verbindungen änderten sich durch *Abwandlungen* der flankierenden Amidinogruppen *Basizität*, *Form* und *Entfernung* der *kationischen* Flanken. Hinsichtlich der Basizitäten lassen sich die bei anderen kationischen Trypanociden auftretenden und von uns auf das Gerüst des Typs A übernommenen kationischen Gruppen in die folgende Reihe⁵⁴⁾ bringen:

Guanidino-Gruppe^{39,52)} (beidseitig bei **36e**, **36h**) $\approx$ Guanylformylhydrazono-Gruppe³⁹⁾ (beidseitig bei **36i**) $\approx$ 2-Amino-1.6-dimethyl-pyrimidinium-4-ylamino-Gruppe^{41,44,55)} (beidseitig bei **36c**, **37c**; halbseitig bei **38g**) $>$ 2-Amino-6-methyl-4-pyrimidinylamino-Gruppe⁴⁵⁾ (beidseitig bei **36b**, **37b**; halbseitig bei **38e**) $\approx$ 1-Methyl-pyrimidinium-4-ylamino-Gruppe (bei **41b**) $>$ Amidinophenyltriazenyl-Gruppe^{39,46,47)} (beidseitig bei **36d**; halbseitig bei **38h**, **38i**) $\approx$ Amidino-Gruppe $\approx$ 2-Imidazoliny-Gruppe^{40,42)} (beidseitig bei **36f**) $>$ 4-Pyridyl-Gruppe (halbseitig bei **40e**) $\approx$ 2-Pyridyl-Gruppe⁵⁶⁾ $>$ Amino-Gruppe (beidseitig bei **36a**; halbseitig bei **38c**).

Überzeugend und nicht unerwartet⁵³⁾ zeigen die Beispiele ab **36a** in Tabelle 1, daß a) alle Abwandlungen der flankierenden Amidinogruppen im optimalen Typ A eine Einbuße der trypanociden Wirksamkeit nach sich ziehen, und b) die bei Chinolinium- oder Phenanthridinium-Verbindungen vorteilhaften Kombinationen von zwei verschiedenen kationischen Flanken sich hier *verbieten*. Wir nehmen deshalb an, daß diese verschiedenen Gruppen kationischer Trypanocide nicht nach einem gemeinsamen Mechanismus wirken, und daß die Amidino-Gruppen der trypanociden Diamidine mit einem spezifischen Typ von Rezeptoren reagieren.

Wie spezifisch biologische Wirkungsunterschiede zwischen isosteren Molekülen mit sehr ähnlichen kationischen Gruppen auch sonst sein können, zeigte sich in Versuchen von *Mutschler*⁵⁷⁾ mit 6-Amidino-2-[4-amidino-phenyl]-thionaphthen⁷⁾, dem analogen Bis-guanid **36h** und dem Bis-guanylhydrazon **36i** am Vorhof des isolierten Meerschweinchenherzens. Alle drei Verbindungen waren wenig inotrop wirksam, am wenigsten das Bis-guanid **36h**. Das erstgenannte isostere Diamidin zeigte in Konzentrationen von 10⁻⁵ g/ml einen kurzen, positiv inotropen Effekt, dem ein negativ inotroper Effekt folgte; durch Vorbehandlung mit Hexamethonium wird der positiv inotrope Effekt unterbunden, nicht jedoch der negativ inotrope, welcher auch gegen

⁵⁴⁾ Vgl. z. B. W. Huber, Titrationen in nicht-wäßrigen Lösungsmitteln, S. 264f., Akad. Verlags-Ges., Frankfurt 1964.

⁵⁵⁾ T. I. Watkins und G. Woolfe, Nature [London] **178**, 368, 727 (1956).

⁵⁶⁾ P. Z. Gregory, S. J. Holt und R. Slack, J. chem. Soc. [London] **1947**, 87.

⁵⁷⁾ Wir danken Herrn Prof. Dr. Dr. E. Mutschler, Mainz, für die Mitteilung dieser Ergebnisse.

Atropin refraktär ist. Das isostere Bis-guanylhydrazon **36i** zeigte mit 10^{-5} g/ml nur einen schwachen, positiv inotropen Effekt. Das überraschende Fehlen jeder glykosidartigen Wirksamkeit bei den drei isosteren bis-kationischen Verbindungen könnte mit fehlender Substitution in den Ringen zusammenhängen⁵⁸⁾.

Beschreibung der Versuche

Als Lösungsmittel wurden Chloroform (DAB 7, stabilisiert mit 1 % absol. Äthanol), Äthanol (96proz., mit 1 % Petroläther), Petroläther (Sdp. 40–60°), Benzin (Sdp. 60–70°) und Ligroin (Sdp. 90–100°) verwendet. — Unter Kohle versteht sich Carbo medicinalis DAB 7 (Merck). — Zur Dünnschichtchromatographie (DC) wurden Glasplatten mit Kieselgel G nach Stahl (Merck) und folgende Fließmittel verwendet: A = Cyclohexan/Benzol (85 : 15), B = Benzol/Eisessig (19 : 1), C = Benzol/Cyclohexan/Triäthylamin (19 : 5 : 1), D = Benzol/Triäthylamin (24 : 1), E = Ameisensäure/Eisessig (1 : 1), F = Benzol, G = Benzol/Aceton (4 : 1), H = Chloroform/Aceton (9 : 1), I = Cyclohexan/Aceton (11 : 1), K = Methanol/konz. Ammoniak (97 : 3), L = Methanol/Triäthylamin (97 : 3), M = Methanol/Diäthylamin (97 : 3), N = Benzol/Aceton/Triäthylamin (20 : 20 : 1). Betrachtet wurde im UV-Licht eines Fluotest-Gerätes bei 254 oder 360 nm. Zum Besprühen diente, sofern nicht anders angegeben, eine 0.04proz. wäbr. Lösung von Natrium-fluorescein. Ferner benützte man eine Lösung von 0.1 g 4-Dimethylamino-benzaldehyd in 3 ml Äthanol + 3 ml konz. Salzsäure + 18 ml Butanol. — Zur Säulenchromatographie diente neutrales Aluminiumoxid. — Die Schmelzpunkte wurden im Kupferblock nach Lindström bestimmt und nicht korrigiert. — Die Elementaranalysen wurden bei A. Bernhardt, Mülheim/Ruhr, oder bei Dr. F. und E. Pascher, Bonn, ausgeführt. Zur Brom-Bestimmung wurde in der Wurzschmitt-Bombe aufgeschlossen und, nach Reduktion mit Zink in schwefelsaurer Lösung, mit 0.1 *n* AgNO₃ mit dem Universal-pH-Meter 22 (Radiometer, Kopenhagen) potentiometrisch titriert. Zur Chlorid-Bestimmung wurde das Salz in Wasser gelöst, die Lösung nach Zusatz von 33proz. Natronlauge 1 Stde. gekocht, abgekühlt und mit 20proz. Salpetersäure angesäuert, bevor wie bei der Bromid-Bestimmung potentiometrisch titriert wurde. — Die wasserfreie Titration von Basen in Eisessig wurde im Titrigraphen der Fa. Radiometer, Kopenhagen, mit 0.1 *n* HClO₄-Lösung in Eisessig (Titer jeweils mit Kaliumhydrogenphthalat bestimmt) durchgeführt. Zur Titration der Hydrochloride diente eine 1.6proz. Lösung von Quecksilber(II)-acetat in Eisessig. — Die UV-Absorptionsspektren wurden mit dem Zeiss-Spektralphotometer M4Q, die IR-Spektren von KBr-Preßlingen mit einem Perkin-Elmer-Infracord-Spektralphotometer, Modell 137, aufgenommen.

4-Brom-2-nitro-[4-brom-benzoyl]-anilid (1). — Die Lösung von 26 g (119 mMol) 4-Brom-2-nitro-anilin in 30 ml Pyridin wurde mit 26 g (119 mMol) 4-Brom-benzoylchlorid versetzt und 10 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem E. kalten wurde in 500 ml Eis/Wasser gegossen, der Niederschlag nach 30 Min. abgesaugt, mit 2 *n* H₂SO₄ und mit Wasser gewaschen. Man erhielt 33.5 g (70 %) gelbes, amorphes **1**. Eine i. Vak. getrocknete Probe schmolz bei 167–168° Wegen Unbeständigkeit an der Luft wurde das Produkt am besten im feuchten Zustand sofort weiterverarbeitet.

⁵⁸⁾ E. Mutschler und K. Wollert, Pharm. Ztg. **111**, 352 (1966).

5(bzw. 6)-Brom-2-[4-brom-phenyl]-benzimidazol (**2a**). — Zur Suspension von 33.5 g (84 mMol) **1** in 300 ml Äthanol wurden 50 g Blattzinn (in dünnen Streifen) gegeben. Dann wurde mit einer Mischung von 50 ml konz. Salzsäure in 300 ml Wasser unter Rühren versetzt und 90 Min. unter Rückfluß erhitzt. Der Niederschlag wurde abgesaugt und blieb mit 800 ml 5proz. Natronlauge etwa 1 Stde. stehen. Das wiederum abgesaugte, neutral gewaschene Produkt wurde aus der etwa zehnfachen Menge Äthanol umgelöst und ergab 19 g (64%) **2a** in hellgrauen Kristallen vom Schmp. 220—222°.

5(bzw. 6)-Cyan-2-[4-cyan-phenyl]-benzimidazol (**2b**). — 2 g (5.7 mMol) **2a** wurden mit 4 g (44 mMol) Kupfer(I)-cyanid in 6 ml Chinolin analog den Angaben bei Lit.⁷⁾ (dort **10e** unter b) in 30 Min. umgesetzt. Das Rohprodukt wurde nach dem Erkalten pulverisiert, mit Pyridin/Benzol (1 : 4) angerieben und auf einer Al₂O₃-Säule (8 × 2.5 cm) durch Auswaschen mit etwa 300 ml des gleichen Gemisches von Chinolin befreit. Danach wurde das Reaktionsprodukt mit etwa 220 ml Pyridin/Essigester (1 : 4) sowie mit etwa 500 ml des Gemisches 2 : 3 eluiert. Nach Eindampfen des Eluates i. Vak. erhielt man 1.1 g (80%) **2b** vom Schmp. 323 bis 325° (Lit.⁵⁹⁾ Schmp. 334—335°).

5(bzw. 6)-Amidino-2-[4-amidino-phenyl]-benzimidazol-dihydrochlorid⁹⁾ (**2c**). — 1 g (4 mMol) **2b** wurde, in 40 ml Nitrobenzol heiß gelöst, nach dem Erkalten mit 10 ml absol. Äthanol versetzt und analog den Angaben bei Lit.⁷⁾ während 8 Tagen in den Iminoäther übergeführt. Dieser wurde nach dem Abnutschen in einer Mischung von 30 ml Nitrobenzol sowie 20 ml absol. Äthanol suspendiert und, wie beschrieben⁷⁾, weiter umgesetzt. Der Niederschlag wurde abgesaugt, in wenig Wasser gelöst und aus der Lösung **2c** durch tropfenweise Zugabe von konz. Salzsäure ausgefällt; Schmp. 349—351° (Zers.) [Lit.⁹⁾ Schmp. 352°].

N-[5-Brom-2-nitro-benzyliden]-4-brom-anilin (**3a**). — 23 g (0.1 Mol) 5-Brom-2-nitro-benzaldehyd wurden in 40 ml siedendem Benzol gelöst. Dazu goß man unter Rühren eine ebenfalls zum Sieden erhitzte Lösung von 17.2 g (0.1 Mol) 4-Brom-anilin⁶⁰⁾ in 40 ml Benzol. Nach kurzer Reaktionszeit trübte sich die Lösung durch das sich abspaltende Wasser, welches durch Zugabe von ca. 5 g neutralem Al₂O₃ gebunden wurde, wobei die Mischung unter kräftigem Rühren im Sieden gehalten wurde. Nach dem Filtrieren und der Zugabe von 50 ml Benzin ließ man die orangebraune, klare Lösung vor Licht geschützt erkalten. Der ausgefallene voluminöse Niederschlag wurde abgesaugt und ergab nach dem Waschen mit 40 ml Benzin/Benzol (1:1) 35 g (91%) einer gelben, feinkristallinen Substanz vom Schmp. 113.5—116.5°. Durch Umlösen einer Probe aus 17 Teilen Isopropylalkohol mit Kohle wurde **3a** in gelben, verfilzten Nadeln vom Schmp. 116—118° erhalten, die sich am Licht rasch braun färbten. — DC (Fließmittel C): $R_F = 0.77$.

C₁₃H₈Br₂N₂O₂ (384.1) Ber. Äquiv.-Gew. 384.1 Gef. Äquiv.-Gew. 375.0

5-Brom-2-[4-brom-phenyl]-indazol (**4a**). — 20 g (52 mMol) **3a** wurden in einer Mischung von 20 g (0.12 Mol) Triäthylphosphit⁶¹⁾ und 30 ml Chlorbenzol vor Licht geschützt und in Stickstoffatmosphäre 6 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach 12stdg. Stehenlassen wurden die aus der schwarzen Lösung ausgefallenen Kristallnadeln abgesaugt und 2 mal mit 20 ml

⁵⁹⁾ British Chemicals & Biologicals Ltd. (Erf. F. F. Stephens), Brit. Pat. 671 939 v. 14. 5. 1952 [C. A. 47, 4374 (1953)].

⁶⁰⁾ M. F. Abd El-Wahab und M. Z. Barakat, Mh. Chem. 88, 692 (1957).

⁶¹⁾ R. S. Schreiber, Org. Syntheses 31, 111 (1951).

Petroläther gewaschen. Man erhielt 9 g (49%) hellbraune Nadeln vom Schmp. 172.5—175.5°. Nach Umlösen von 2.4 g aus Benzol/Ligroin (1 : 2) unter Zusatz von 1.2 g neutralem Al_2O_3 und anschließend aus Äthanol mit Kohle erhielt man 1 g (20.5%) **4a** in farblosen Nadeln vom Schmp. 174.5—176.5°. — DC (Fließmittel F): $R_F = 0.69$.

$\text{C}_{13}\text{H}_8\text{Br}_2\text{N}_2$ (352.1) Ber. Br 45.4 Äquiv.-Gew. 352.1

Gef. Br 45.6 Äquiv.-Gew. 363.0

5-Cyan-2-[4-cyan-phenyl]-indazol (4b). — 5.2 g (14.8 mMol) **4a** wurden mit Kupfer(I)-cyanid in Chinolin 30 Min. analog den Angaben in Lit.⁸⁾ (dort unter **3d**), aber ohne Anwendung von Stickstoff, umgesetzt. Man erhielt 3.4 g (95%) hellbraunes Produkt, das zwischen 215 und 228° schmolz. Nach Umlösen aus Isopropylalkohol unter Zusatz von etwas Aceton und Kohle wurden 2.9 g (80.5%) gelbliche Nadeln vom Schmp. 231—235° erhalten. Eine Probe wurde nochmal aus 100 Teilen Isopropylalkohol und danach aus Chlorbenzol umgelöst; Schmp. 234—236°. — DC (Fließmittel B): $R_F = 0.4$ (hellblau fluoreszierend).

$\text{C}_{15}\text{H}_8\text{N}_4$ (244.3) Ber. C 73.76 H 3.30 Gef. C 74.06 H 3.87

5-Amidino-2-[4-amidino-phenyl]-indazol-dihydrochlorid (4c). — Aus 5.4 g (20 mMol) **4b** wurde analog den Angaben in Lit.⁷⁾ nach 10 Tagen als Zwischenprodukt das **4c** entsprechende Iminoäther-hydrochlorid durch Eindampfen der Lösung i. Vak. bei 20—30° erhalten, und, wie beschrieben⁷⁾, sofort weiter umgesetzt. Nach 8 Tagen wurde die Suspension i. Vak. bei 20° eingedampft, der Rückstand 2mal mit je 20 ml absol. Äthanol versetzt und jeweils eingedampft. Nun wurde mit 2 *n* HCl gut durchgerührt und über ein gehärtetes Filter abgesaugt. Man erhielt 80% d. Th. gelbgrünes Produkt, welches nach 2maligem Umfällen aus wäßriger Lösung mit der 10fachen Menge Aceton und nach beschriebener⁷⁾ Trocknung **4c** (52%) ergab. Der Zers.-P. lag zwischen 363 und 370°. Eine Analysenprobe wurde i. Vak. bei 98° (Trockenpistole) über P_4O_{10} bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_6$ (351.3) Ber. Äquiv.-Gew. 175.6 Gef. Äquiv.-Gew. 179.0

N-[4-Brom-2-nitro-benzyliden]-4-brom-anilin (3b). — 18.4 g (80 mMol) 4-Brom-2-nitro-benzaldehyd⁶²⁾ und 13.75 g (80 mMol) 4-Brom-anilin⁶⁰⁾ wurden, wie unter **3a** beschrieben, umgesetzt, wobei 29 g (94.5%) Rohprodukt anfielen. Nach zweimaligem Umlösen aus je 200 ml Benzin/Benzol (1 : 1) wurden 23 g (75%) **3b** vom Schmp. 137—139° erhalten.

6-Brom-2-[4-brom-phenyl]-indazol (5a). — Aus 24 g (62.6 mMol) **3b** wurde nach der unter **4a** beschriebenen Verfahrensweise und Umlösen aus Ligroin 14.5 g braunes Produkt erhalten, welches nach nochmaligem Umlösen aus Ligroin/Benzol (8 : 2) unter Zusatz von 2 g Al_2O_3 10 g (45.5%) **5a** in farblosen Kristallen vom Schmp. 138—141° ergab. — DC (Fließmittel F): $R_F = 0.9$ (dunkler Fleck nach Besprühen).

$\text{C}_{13}\text{H}_8\text{Br}_2\text{N}_2$ (352.1) Ber. Br 45.4 Äquiv.-Gew. 352.1 Gef. Br 44.4 Äquiv.-Gew. 370.0

6-Cyan-2-[4-cyan-phenyl]-indazol (5b). — 3 g (8.53 mMol) **5a** wurden mit Kupfer(I)-cyanid in Chinolin analog den Angaben bei Lit.⁷⁾ zum Sieden erhitzt, anschließend in 100 ml 2 *n* HCl eingegossen und 1 Stde. bei 50—60° gerührt. Der abgesaugte Niederschlag wurde neutral gewaschen, getrocknet und mehrmals mit Chloroform ausgekocht. Die vereinigten, filtrierten Chloroformauszüge wurden i. Vak. eingedampft; der Rückstand wurde aus 50 ml Chlorbenzol

⁶²⁾ H. J. Barber und C. E. Stickings, J. chem. Soc. [London] **1945**, 167.

unter Zusatz von Kohle umgelöst. Es fielen 1.05 g (50.5 %) farblose Nadeln vom Schmp. 289–292° an. Eine Analysenprobe ergab nach zweimaligem Umlösen aus Chlorbenzol **5b** vom Schmp. 306–308°. — DC (Fließmittel B): $R_F = 0.6$ (hellblau fluoreszierend).

$C_{15}H_8N_4$ (244.3) Ber. N 22.94 Gef. N 22.96

6-Amidino-2-[4-amidino-phenyl]-indazol-dihydrochlorid (5c). — Aus **5b** wurde analog der unter **4c** beschriebenen Verfahrensweise nach 2 Tagen das **5c** entsprechende Iminoätherhydrochlorid und daraus, wie beschrieben⁷⁾, **5c** (62.5 %) in gelben Kristallen erhalten, die bei 320–324° schmolzen. Gehalt der bei Raumtemperatur gesättigten wäßr. Lösung: 20 % (g/g).

$C_{15}H_{16}Cl_2N_6$ (351.3) Ber. Cl 20.2 Äquiv.-Gew. 175.6 Gef. Cl 20.7 Äquiv.-Gew. 175.7

6-Cyan-2-[4-brom-phenyl]-indolizin (6a). — 1.7 g (14 mMol) 2-Methyl-5-cyan-pyridin¹⁴⁾ und 4 g (14 mMol) 4,6-Dibrom-acetophenon wurden in einem vorgeheizten Paraffinbad (125–135°) unter Rühren geschmolzen. Nach 5–10 Min. erstarrte die Schmelze zu einer teils braunen, teils orangefarbenen Masse. Zur Entfernung von nicht umgesetzten Ausgangsprodukten wurde die nach dem Erkalten pulverisierte Masse 5mal mit je 10 ml Ligroin ausgekocht und das zurückgebliebene amorphe, dunkelbraune Pulver abgesaugt. Dieses wurde in 150 ml Wasser aufgenommen, unter Rühren mit einem Überschuß an Natriumhydrogencarbonat versetzt und kurz zum Sieden erhitzt. Das sich unter starkem Aufschäumen abscheidende Produkt wurde nach dem Abkühlen abgesaugt, mit Wasser neutral gewaschen und i. Vak. über P_4O_{10} getrocknet (Ausbeute 3.0 g). Nach dem Umlösen aus 10 ml Chlorbenzol unter Zusatz von neutralem Al_2O_3 erhielt man 1.65 g (39 %) schwarzbraune, bei 202–205° schmelzende Kristalle. Eine Probe wurde in gleicher Weise nochmals umgelöst und ergab **6a** in blaßgelben Nadeln vom Schmp. 204–206°. — DC (Fließmittel C): $R_F = 0.74$ (blaugrün fluoreszierend). — IR (KBr): 2280 cm^{-1} ($C \equiv N$). — UV (Methanol): $\lambda_{max}(\epsilon) = 274$ nm (77500); Vergleich mit 2-Phenyl-indolizin⁶³⁾: $\lambda_{max}(\epsilon) = 255$ nm (54500).

$C_{15}H_9BrN_2$ (297.2) Ber. Br 26.9 Gef. Br 27.8

6-Cyan-2-[4-cyan-phenyl]-indolizin (6b). — 5.0 g (16.9 mMol) **6a** wurden nach den Angaben in Lit.⁸⁾ (dort unter **3d**) umgesetzt. Die heiße Lösung wurde nach Beendigung der Reaktion unter Rühren in 200 ml 10proz. Natriumcyanid-Lösung gegossen, zur Entfernung des Chinolins unter weiterem kräftigem Rühren 4mal mit je 50 ml Ligroin überschichtet und jeweils abdekantiert. Das in der wäßrigen Phase fein verteilte Produkt wurde abgesaugt, mit Ligroin sowie Wasser nachgewaschen und 12 Stdn. bei 70° (Trockenschrank) getrocknet. Nun wurde zweimal mit je 50 ml Chlorbenzol ausgekocht und die Suspension filtriert. Der nach Eindampfen des Filtrates i. Vak. erhaltene Rückstand wurde aus etwa 15 ml Chlorbenzol unter Zusatz von neutralem, danach von saurem Al_2O_3 und schließlich aus Chlorbenzol/Ligroin (2:1) umgelöst. Man erhielt 3.3 g (81 %) hellbraunes Kristallpulver vom Schmp. 206–220°. Nochmaliges Umlösen aus Chlorbenzol/Ligroin mit Kohle erbrachte 2.8 g (68.5 %) gelbe Kristallnadeln vom Schmp. 219–222°. Eine Analysenprobe wurde dreimal aus Chlorbenzol umgelöst und lieferte **6b** vom Schmp. 221–222.5° (Zers.). — DC (Fließmittel C): $R_F = 0.45$ (hellgelb fluoreszierend).

$C_{16}H_9N_3$ (243.3) Ber. N 17.27 Gef. N 16.90

⁶³⁾ J. D. Bower, J. chem. Soc. [London] 1957, 4510.

6-Amidino-2-[4-amidino-phenyl]-indolizin-dihydrochlorid (6c). — Aus 2.8 g (11.5 mMol) **6b** wurde, wie bei **4c** beschrieben, nach 15 Tagen das **6c** entsprechende Iminoäther-hydrochlorid und daraus nach 10 Tagen **6c** (66.5%) als rotbraunes Pulver erhalten. Das nicht weiter durch Umfällen gereinigte Produkt schmolz bei 195–205° (Zers.).

$C_{16}H_{17}Cl_2N_5$ (350.3) Ber. Äquiv.-Gew. 175.1 Gef. Äquiv.-Gew. 179.5 (179.3)

7-Brom-2-[4-brom-phenyl]-indolizin (7a). — Wie bei **6a** beschrieben, wurden 4.3 g (15.5 mMol) 4.ω-Dibrom-acetophenon geschmolzen und im Verlauf von etwa 10 Min. 2.2 g (12.8 mMol) 4-Brom-2-methyl-pyridin¹⁵⁾ zugetropft. Nach weiteren 5 Min. ließ man erkalten, wobei die dunkelgrüne, zähe Masse erstarrte. Zur Entfernung von nicht umgesetzten Ausgangsprodukten wurde die pulverisierte Masse 3 mal mit je 20 ml Benzol ausgekocht und jeweils abgesaugt. Der Filtrerrückstand wurde in 10 ml Wasser gelöst und mit einem Überschuß an Natriumhydrogencarbonat zum Sieden erhitzt. Die heiße Lösung wurde unter Rühren 3 mal mit je 20 ml Benzol überschichtet; die vereinigten Benzolextrakte wurden i. Vak. auf 20 ml eingeengt, unter Zusatz von neutralem Al_2O_3 aufgeköcht, filtriert und heiß bis zur beginnenden Trübung mit wenig Benzin versetzt. Man erhielt 300 mg (7%) gelbe Kristallschuppen, die bei 200–202° (Sintern ab 195°) schmolzen. Nach nochmaligem, gleichartigem Umlösen wurden 200 mg (4.5%) **7a** in blaßgrünen Schuppen vom Schmp. 200–202° erhalten. — DC (Fließmittel C): $R_F = 0.89$ (stark blau fluoreszierend).

$C_{14}H_9Br_2N$ (351.1) Ber. Br 45.6 Gef. Br 44.0

7-Chlor-2-[4-brom-phenyl]-indolizin. — Es wurde ausgehend vom 4-Chlor-2-methyl-pyridin¹⁶⁾ analog der voranstehenden Vorschrift erhalten. Nach einmaligem Umlösen wurden 0.35 g (2.2%) farblose Schuppen vom Schmp. 240–242° erhalten. — DC (Fließmittel C): $R_F = 0.93$. — UV (Methanol): $\lambda_{max}(\epsilon) = 266$ nm (54000); Vergleich mit 2-Phenyl-indolizin⁶³⁾ $\lambda_{max}(\epsilon) = 255$ nm (54500).

$C_{14}H_9BrClN$ (306.6) Ber. Br + Cl 37.7 Gef. Br + Cl 36.8

7-Cyan-2-[4-cyan-phenyl]-indolizin (7b). — Aus 0.2 g (0.57 mMol) **7a** (bzw. der analogen 7-Chlor-Verbindung) wurden nach den Angaben in Lit.⁸⁾ (dort unter **3d**) und Umlösen aus Chlorbenzol/Ligroin (4: 1) unter Zusatz von neutralem Al_2O_3 36% d. Th. **7b** als gelbes Pulver mit dem Schmp. 252–255° erhalten. Durch nochmaliges Umlösen aus Chlorbenzol erhielt man kleine, gelbe Nadeln, die bei 254–256° (Zers.) schmolzen. — Das 7-Chlor-Derivat ergab 25% d. Th. eines bei 233–251° (Zers.) schmelzenden, gelben Pulvers. — DC (Fließmittel C): $R_F = 0.31$ (hellblau fluoreszierend; dunkler Fleck nach Besprühen; am Tageslicht brauner Fleck nach Besprühen mit 0.1 n Jod-Lösung).

$C_{16}H_9N_3$ (243.3) Ber. N 17.27 Gef. N 17.48

6-Brom-2-[4-brom-phenyl]-pyrimidazol (8a). — 17.3 g (0.1 Mol) 5-Brom-2-amino-pyridin¹⁷⁾ und 27.8 g (0.1 Mol) 4.ω-Dibrom-acetophenon wurden in 150 ml absol. Äthanol 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach etwa 15 Min. begann sich ein gelber Niederschlag abzuscheiden, der nach dem Abkühlen abgesaugt, mit 50 ml absol. Äthanol gewaschen und mit 60 ml 2 n Na_2CO_3 kurz zum Sieden erhitzt wurde. Nach dem Erkalten wurde wiederum abgesaugt, der Filtrerrückstand mit etwa 100 ml Wasser gewaschen und aus 1.5 l Äthanol unter Zusatz von Kohle umgelöst. Man erhielt 17.8 g (51%) **8a** in blaßgelben, glänzenden Schuppen vom Schmp. 217.5–219°. — DC (Fließmittel D): $R_F = 0.61$ (blau fluoreszierend).

$C_{13}H_8Br_2N_2$ (352.1) Ber. Äquiv.-Gew. 351.1 Gef. Äquiv.-Gew. 354.0

6-Cyan-2-[4-cyan-phenyl]-pyrimidazol (**8b**). — 17 g (48 mMol) **8a** wurden, wie bei **4b** beschrieben, 1 Stde. lang umgesetzt. Das pulverisierte Rohprodukt wurde unter Rühren in 5–10proz. wäßriger Natriumcyanid-Lösung schwach erwärmt, abgesaugt, mit Wasser und anschließend 2mal mit einer warmen Lösung von 5 g 70proz. Äthylendiamin-Lösung in 100 ml Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen wurde das Produkt 2mal aus der etwa vierzigfachen Menge Chlorbenzol unter Zusatz von Kohle und einmal unter Zusatz von neutralem Al_2O_3 umgelöst. Man erhielt **8b** (26%) in farblosen Nadeln vom Schmp. 276–279°. — DC (Fließmittel D): $R_F = 0.28$ (stark blau fluoreszierend).

$\text{C}_{15}\text{H}_8\text{N}_4$ (244.3) Ber. Äquiv.-Gew. 244.3 Gef. Äquiv.-Gew. 244.0

6-Amidino-2-[4-amidino-phenyl]-pyrimidazol-dihydrochlorid (**8c**). — Aus 1 g (4.1 mMol) **8b** wurde, wie bei **4c** beschrieben, nach 13 Tagen das **8c** entsprechende Iminoäther-hydrochlorid und nach weiteren 13 Tagen in der angegebenen Verfahrensweise sowie nach Eindampfen der Lösung i. Vak. ein Rohprodukt erhalten, welches man in möglichst wenig 2 *n* HCl bei 20° löste. Nach Filtration fiel beim Abkühlen auf –10° (Eis/NaCl-Mischung) ein gelber Niederschlag aus, welcher abgesaugt wurde. Aus dem Filtrat wurde durch Zugabe des fünffachen Volumens Aceton weiteres gelbes Produkt erhalten. Beide Fällungen wurden zusammen durch Auflösen in der gerade nötigen Menge Wasser, Filtration und Ausfällen mit Aceton gereinigt. Man erhielt **8c** (40%) als gelbes, amorphes Pulver, das bei 344–350° (Zers.) schmolz. Eine Analysenprobe wurde 40 Stdn. bei 98° i. Vak. über KOH und P_4O_{10} bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_6$ (351.3) Ber. Cl 20.2 Äquiv.-Gew. 117.1
Gef. 20.8 Äquiv.-Gew. 122.6

7-Carbamoyl-2-[4-brom-phenyl]-pyrimidazol (**9a**). — 1.37 g (10 mMol) 2-Amino-4-carbamoyl-pyridin¹⁴⁾ und 2.78 g (10 mMol) 4,ω-Dibrom-acetophenon wurden in 125 ml absol. Äthanol 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach 12stdg. Stehenlassen wurde der feinkristalline Niederschlag abgesaugt und nach zweimaligem Waschen mit je 25 ml absol. Äthanol in einem Überschuß gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung unter Rühren kurz auf 40–60° erhitzt. Nach beendeter CO_2 -Entwicklung wurde das Produkt abgesaugt, zweimal mit je 20 ml Wasser gewaschen und 2 Stdn. bei 100° (Trockenschrank) getrocknet. Man erhielt 2.1 g (66.5%) amorphes, hellrosafarbenes Rohprodukt, welches zwischen 293–300° schmolz. Eine Probe wurde aus Äthanol (0.5 g/100 ml) umgelöst und ergab **9a** in farblosen Schuppen vom Schmp. 299–302° (Sintern ab 296°).

$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{BrN}_3\text{O}$ (316.2) Ber. Äquiv.-Gew. 316.2 Gef. Äquiv.-Gew. 317

7-Cyan-2-[4-brom-phenyl]-pyrimidazol (**9b**). — 13.9 g (44 mMol) **9a** wurden in 130 ml Phosphoroxytrichlorid 90 Min. unter Rückfluß gekocht, wonach im DC (Fließmittel D) kein Ausgangsmaterial am Startpunkt mehr erkennbar und **9b** als kräftig blau fluoreszierender Fleck ($R_F = 0.35$) sichtbar war. Sodann wurde das überschüssige Phosphoroxytrichlorid i. Vak. bei 35° (Wasserbad) möglichst vollständig abdestilliert, der Rückstand mit 500 ml Wasser versetzt und mit krist. Na_2CO_3 neutralisiert. Das dabei ausgefällte Produkt wurde abgesaugt, 3mal mit je 30 ml Wasser gewaschen und bei 100° getrocknet (Ausbeute 12.5 g). Nach Umlösen aus etwa 1 l Benzol unter Zusatz von neutralem Al_2O_3 wurden 8.25 g (83%) blaßgelbe Nadeln vom Schmp. 254–258° erhalten. Aus Chlorbenzol unter Zusatz von neutralem Al_2O_3 umgelöst und mit Petroläther gewaschen, ergab sich **9b** vom Schmp. 255–260°.

$\text{C}_{14}\text{H}_8\text{BrN}_3$ (298.2) Ber. Äquiv.-Gew. 298.2 Gef. Äquiv.-Gew. 299

7-Cyan-2-[4-cyan-phenyl]-pyrimidazol (**9c**). — 4.5 g (15.2 mMol) **9b** wurden, wie bei **6b** beschrieben, 30 Min. umgesetzt. Man erhielt 3.8 g Rohprodukt, welches nach zweimaligem Umlösen aus je 300 ml Chlorbenzol unter Zusatz von neutralem Al_2O_3 1.75 g (47.5%) **9c** als blaßgelbe Kristallnadeln vom Schmp. 343–347° ergab. — DC (Fließmittel D, aber 22 : 3): $R_F = 0.25$ (stark blau fluoreszierend).

$\text{C}_{15}\text{H}_8\text{N}_4$ (244.3) Ber. Äquiv.-Gew. 244.3 Gef. Äquiv.-Gew. 246.5

7-Amidino-2-[4-amidino-phenyl]-pyrimidazol-dihydrochlorid (**9d**). — Aus **9c** wurde, wie bei **4c** beschrieben, nach 19 Tagen das **9d** entsprechende Iminoäther-hydrochlorid und nach weiteren 11 Tagen ein Rohprodukt erhalten, welches zweimal mit je 20 ml absol. Äthanol versetzt und von diesem i. Vak. wieder befreit wurde. Der Rückstand wurde mit 20 ml 2 *n* HCl angerieben und durch Zugabe von 25 ml Wasser in Lösung gebracht. Die filtrierte Lösung wurde bei etwa –5° (Eis/NaCl-Gemisch) eingefroren. Dann ließ man gerade wieder auftauen und saugte den gelben Niederschlag ab. Wie bei **4c** beschrieben, wurde das Produkt noch einmal umgefällt und bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Man erhielt 0.65 g (45%) **9d** vom Schmp. 340–344° (Zers.; Sintern ab 338°) als gelbes Kristallpulver. Die wäßrige Lösung fluoreszierte bereits im Tageslicht stark blau.

$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_6$ (351.3) Ber. Cl 20.2 N 23.93 Äquiv.-Gew. 117.1
Gef. 21.0 20.64 Äquiv.-Gew. 128

7-Methoxycarbonyl-2-[4-brom-phenyl]-pyrimidazol (**9f**). — Die durch Erwärmen hergestellte Lösung aus 1.52 g (10 mMol) 2-Amino-4-methoxycarbonyl-pyridin¹⁴⁾ und 2.78 g (10 mMol) 4,ω-Dibrom-acetophenon in 20 ml Methanol wurde nach Zugabe von 0.85 g (10 mMol) Natriumhydrogencarbonat 4 Stdn. unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Nach dem Absaugen wurde der Rückstand dreimal mit je 5 ml Methanol sowie zweimal mit je 10 ml warmem Wasser gewaschen und bei 100° getrocknet. Nach dem Umlösen aus Benzol (1 g/75 ml) unter Zusatz von neutralem Al_2O_3 erhielt man 2.35 g (71%) **9f** in kleinen, farblosen, würfelförmigen Kristallen vom Schmp. 243–246°. — DC (Fließmittel D, aber 22 : 3): $R_F = 0.63$ (blau fluoreszierend).

$\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}_2$ (331.3) Ber. Äquiv.-Gew. 331.3 Gef. Äquiv.-Gew. 332.5

7-Carboxy-2-[4-brom-phenyl]-pyrimidazol (**9g**). — 100 mg (0.3 mMol) **9f** wurden in 30 ml 10proz. methanolischem KOH 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Der entstandene Niederschlag des Kaliumsalzes von **9g** wurde abgesaugt und ergab nach dem Waschen mit 5 ml Methanol 110 mg farblose Kristallschuppen. Die wäßrige Suspension des Kaliumsalzes wurde mit Eisessig angesäuert (pH 3) und kurz erwärmt. Die farblosen Flocken wurden abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei 100° getrocknet. Man erhielt 35% d. Th. **9g** als farbloses Pulver vom Schmp. 338–342° (Sintern ab 330°).

$\text{C}_{14}\text{H}_9\text{BrN}_2\text{O}_2$ (317.3) Ber. Äquiv.-Gew. 317.3 Gef. Äquiv.-Gew. 313

5-Brom-2-[4-brom-phenyl]-benztriazol (**10b**). — Nach den Angaben in Lit.⁷⁾ (dort unter **19c**) wurden 9 g (40 mMol) 5-Amino-2-[4-amino-phenyl]-benztriazol²⁰⁾ (**10a**) in 170 ml 48proz. Bromwasserstoffsäure + 200 ml Wasser heiß gelöst; die nach Abkühlung erhaltene Suspension wurde während 9 Stdn. diazotiert. Anschließend wurde, wie beschrieben⁷⁾, mit Kupfer(I)-bromid-Lösung umgesetzt. Das bei 120° getrocknete Rohprodukt wurde mit 600 ml Benzol ausgekocht, von ungelösten Bestandteilen abfiltriert, die mit 600 ml Cyclohexan ver-

dünnte Lösung über eine Al_2O_3 -Säule (5×10 cm) chromatographiert und mit demselben Lösungsmittelgemisch erschöpfend eluiert. Nach dem Eindampfen des Eluats i. Vak. erhielt man 10.4 g (73 %) farbloses, kristallines Pulver vom Schmp. $175-178^\circ$. Zweimaliges Um-lösen einer Probe aus Cyclohexan ergab **10b** vom Schmp. $179-181^\circ$. — DC (Fließmittel A, aber 1:1): $R_F = 0.85$ (schwach rötlich-violett fluoreszierend; roter Fleck nach Besprühen).

$\text{C}_{12}\text{H}_7\text{Br}_2\text{N}_3$ (353.0) Ber. Br 45.3 Gef. Br 45.2

5-Cyan-2-[4-cyan-phenyl]-benztriazol (10c). — Aus 10 g (28.3 mMol) **10b** erhielt man, wie bei **4b** beschrieben, ein ockerfarbenes Rohprodukt, das ab 262° sinterte und bei $265-268^\circ$ schmolz. Zur Reinigung wurde zweimal aus n-Butanol (0.5 g/100 ml) mit Kohle und viermal aus Toluol (1 g/100 ml) mit saurem Al_2O_3 umgelöst. Man erhielt **10c** (50 %) als ockerfarbenes Pulver vom Schmp. $276-278^\circ$. — DC (Fließmittel F): $R_F = 0.25$ (stark blau fluoreszierend).

$\text{C}_{14}\text{H}_7\text{N}_5$ (245.3) Ber. C 68.57 H 2.88 Gef. C 68.51 H 2.75

5-Amidino-2-[4-amidino-phenyl]-benztriazol-dihydrochlorid (10d). — Aus 5 g (20.4 mMol) **10c** erhielt man nach den Angaben in Lit.⁷⁾ ein Rohprodukt, welches zur Reinigung in Wasser gelöst (etwa 1 g/150 ml) und nach Filtration mit dem gleichen Volumen konz. Salzsäure unter Kühlung wieder ausgefällt wurde. Das abgesaugte Produkt wurde mit 2 n HCl angeteigt, scharf abgesaugt und, wie beschrieben⁷⁾, getrocknet. Man erhielt **10d** (67 %) als farbloses, amorphes Pulver vom Schmp. $358-362^\circ$ (Zers.). Eine Analysenprobe wurde bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_7$ (352.2) Ber. C 47.73 H 4.26 N 27.84 Äquiv.-Gew. 176.1
Gef. 46.17 4.87 27.56 179.5

S-[4-Brom-2-carboxy-phenyl]-[4-brom-phenyl]-thioglykolsäure (11). — Die Lösung von 4.4 g (10 mMol) 5.5'-Dibrom-dithiosalicylsäure⁶⁴⁾ in 30 ml 2 n NaOH wurde mit 3 g (20 mMol) Natriumthionit versetzt, 10 Min. auf $80-90^\circ$ erwärmt, gegebenenfalls filtriert und mit konz. Salzsäure angesäuert. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und in 30 ml 2 n NaOH gelöst. Diese Lösung wurde in die neutralisierte wäßr. Lösung von 5.8 g (20 mMol) α -Brom-[4-brom-phenyl]-essigsäure⁶⁵⁾ gegossen und 10 Min. auf 70° erwärmt. Eine etwaige Fällung wurde abgesaugt und die klare Lösung mit konz. Salzsäure angesäuert. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus etwa 100 ml Benzol umgelöst. Man erhielt 4.8 g (61 %) **11** vom Schmp. $226-228^\circ$ (Sintern ab 224°). — DC (Fließmittel B): $R_F = 0.3$.

5-Brom-3-methoxy-2-[4-brom-phenyl]-thionaphthen (12a). — 4.8 g (11 mMol) **11** wurden in 100 ml Acetanhydrid 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. abdestilliert und der ölige Rückstand in 50 ml Methanol aufgenommen. Nach Zugabe von 10 g (170 mMol) KOH wurden unter Rühren 5 ml (40 mMol) Dimethylsulfat langsam zuge-tropft, wobei starke Erwärmung eintrat. Anschließend wurde mit Wasser auf das doppelte Volumen verdünnt und die Fällung abgesaugt. Man erhielt 4.2 g (100 %) vom Schmp. 130 bis 133° . Eine Probe wurde aus Methanol unter Zusatz von Kohle umgelöst und ergab **12a** in

⁶⁴⁾ G. M. Badger, D. J. Clark, W. Davies und K. T. H. Farrer, J. chem. Soc. [London] **1957**, 2226.

⁶⁵⁾ J. M. Panaiotov, [C. R. Acad. bulg. Sci.] **10**, 137 (1957) [C. A. **52**, 5336 (1958)].

feinen, farblosen Nadeln vom Schmp. 125—127°. — DC (Fließmittel B): $R_F = 0.95$ (fluoreszierend).

$C_{15}H_{10}Br_2OS$ (399.6) Ber. C 45.45 H 2.52 Br 40.0 Gef. C 45.67 H 2.78 Br 41.5

3-Methoxy-5-cyan-2-[4-cyan-phenyl]-thionaphthen (12b). — Die Mischung von 1.2 g (3 mMol) **12a** und 2.4 g Kupfer(I)-cyanid wurde in 8 ml Dimethylformamid²¹⁾ 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, wobei nach 1 Stde. eine klare Lösung entstanden war. Man goß in Wasser, saugte die Fällung ab und digerierte diese mit einer Lösung von 20 ml Äthylendiamin in 100 ml Wasser. Sodann wurde das Produkt in 100 ml Benzol aufgenommen, die Lösung mit 30 ml 10proz. Natriumcyanid-Lösung behandelt und mit Wasser neutral gewaschen. Das nach Eindampfen des Lösungsmittels zurückbleibende farblose, filzige Produkt wurde in 10 ml Toluol gelöst und über eine Säule (2.5 × 8 cm) mit neutralem Al_2O_3 gereinigt. Der Eindampfrückstand des benzolischen Eluates wurde zweimal aus 10 ml Benzol mit einigen ml Cyclohexan umgefällt, um vorhandenes Mononitril abzutrennen. Man erhielt 200 mg (23%) **12b** vom Schmp. 214—216°. — DC (Fließmittel B): $R_F = 0.5$ (blau fluoreszierend).

3-Methoxy-5-amidino-2-[4-amidino-phenyl]-thionaphthen-dihydrochlorid (12c). — Aus 0.75 g (2.6 mMol) **12b** wurden nach den Angaben in Lit.⁷⁾ 63% d. Th. zitronengelbes **12c** erhalten. DC (Fließmittel E): $R_F = 0.85$ (gelb fluoreszierend).

$C_{17}H_{18}Cl_2N_4OS$ (397.3) Ber. Äquiv.-Gew. 198.6 Gef. Äquiv.-Gew. 213.5

4'-Brom-2-methylmercapto-5-methyl-benzophenon (13). — 35.2 g (160 mMol) 4-Brom-benzoylchlorid und 21.6 g (160 mMol) wasserfreies Aluminiumchlorid wurden in 10 ml Schwefelkohlenstoff unter Rühren, Feuchtigkeitsausschluß und Kühlen (Eis/NaCl-Mischung) 30 Min. suspendiert. Zu dieser Suspension ließ man unter weiterem Rühren und Kühlen (< 0°) 11.2 g (80 mMol) *p*-Thiokresol-methyläther innerhalb 10 Min. tropfen. Nach 3 Stdn. blieb der Ansatz noch 14 Stdn. bei Raumtemperatur stehen und wurde dann mit Eis/konz. Salzsäure zersetzt. Sobald die anfangs ölige Abscheidung fest geworden war, wurde abgesaugt, in 200 ml Aceton gelöst und die filtrierte Lösung mit 100 ml konz. Ammoniak sowie 500 ml Wasser versetzt. Die hellgrüne Fällung wurde sofort abgesaugt, mit Ammoniak nachgewaschen und auf dem Tonteller getrocknet. Man erhielt 20 g (78%) gelbgrünes Rohprodukt vom Schmp. 71—73°. Dieses wurde mit 400 ml Petroläther ausgekocht, die Lösung von 1.6 g ungelöstem 4-Brom-benzamid abfiltriert und der Petroläther abdestilliert. Der gelbe, ölige Rückstand wurde nach Zugabe von 100 ml Wasser fest. Man erhielt nach dem Trocknen 18.4 g (72%) **13** in hellgelben Kristallen vom Schmp. 73—75°, der nach Umlösen der Substanz aus Äthanol unverändert blieb. — DC (Fließmittel B, aber 10:1): $R_F = 0.9$ (dunkler Fleck nach Besprühen; mit 2.4-Dinitro-phenylhydrazin-Lösung gelb).

$C_{15}H_{13}BrOS$ (321.2) Ber. Br 24.9 Gef. Br 24.4

5-Methyl-3-[4-brom-phenyl]-thionaphthen-2-carbonsäure (14a). — 12.8 g (40 mMol) **13** und 18.8 g (200 mMol) Monochloressigsäure wurden bei 100° (Luftbad) zusammengeschmolzen und 8 Stdn. bei dieser Temperatur belassen. Nach dem Abkühlen versetzte man mit 100 ml Wasser, saugte das farblose, kristalline Produkt ab, wusch mit Wasser neutral und ließ es an der Luft trocknen. Man erhielt 13.55 g (98%) Rohprodukt vom Schmelzbereich 247—265°. Eine Probe wurde 2 mal aus 70proz. wäBr. Methanol umgelöst und ergab **14a** in farblosen

Kristallen vom Schmp. 264–267° (unter Decarboxylierung). — DC (Fließmittel B, aber 10 : 1): $R_F = 0.75$ (hellblau fluoreszierend; dunkler Fleck nach Besprühen).

$C_{16}H_{11}BrO_2S$ (347.2) Ber. Äquiv.-Gew. 347.2 Gef. Äquiv.-Gew. 346.7

5-Methyl-3-[4-brom-phenyl]-thionaphthen (14b). — 0.1 g (0.29 mMol) **14a** wurden mit 0.1 g pulverförmigem Elektrolytkupfer in 1 ml trockenem Chinolin 30 Min. zum Sieden erhitzt, wobei starke CO_2 -Entwicklung auftrat. Nach dem Erkalten goß man in 20 ml 2 *n* HCl und extrahierte dreimal mit je 50 ml Äther. Die Ätherlösung wurde zweimal mit 2 *n* Na_2CO_3 sowie mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der gelbe, ölige Rückstand wurde in 20 ml Chloroform gelöst und die Lösung durch Chromatographie über eine Al_2O_3 -Säule (2 × 5 cm) gereinigt. Von dem mit Chloroform erhaltenen farblosen Eluat wurden die ersten 20 ml i. Vak. eingedampft. Der ölige Rückstand konnte bei Kühlung (Eis/ $NaCl$ -Bad) zur Kristallisation gebracht werden und ergab nach dem Umlösen aus Methanol **14b** in farblosen Nadeln vom Schmp. 87–89°. — DC (Fließmittel A, aber 1 : 1): $R_F = 0.8$ (dunkler Fleck nach Besprühen).

5-Methyl-3-[4-brom-phenyl]-thionaphthen-2-carbonsäuremethylester (14c). — In die siedende Lösung von 27 g (78 mMol) **14a** (Rohprodukt) in 600 ml Methanol wurde unter Feuchtheitsausschluß 2 Stdn. trockener Chlorwasserstoff eingeleitet. Der nach dem Erkalten abgesaugte und bei 100° getrocknete Rückstand wog 23.5 g (84%). Die feinen, farblosen Nadeln schmolzen bei 118–119° (Sintern ab 114°). Aus dem methanolischen Filtrat wurden nach Einengen weitere 2.7 g gewonnen, so daß die Gesamtausbeute 94% d. Th. betrug. Eine Analysenprobe wurde zweimal aus Methanol (1 g/40 ml) umgelöst und ergab **14c** vom Schmp. 119–120°. — DC (Fließmittel B, aber 10 : 1): $R_F = 0.9$ (dunkler Fleck nach Besprühen).

$C_{17}H_{13}BrO_2S$ (361.3) Ber. Br 22.5 Gef. Br 22.1

5-Cyan-3-[4-brom-phenyl]-thionaphthen-2-carbonsäure (14i). — 1) *5-Brommethyl-3-[4-brom-phenyl]-thionaphthen-2-carbonsäuremethylester (14d)*: 5 g (13.8 mMol) **14c**, 3.3 g (36.3 mMol) frisch bereitetes *N*-Brom-succinimid und 0.2 g Dibenzoylperoxid wurden in 150 ml Tetrachlorkohlenstoff zum Sieden erhitzt. Nach 10 Min. wurde weiteres Dibenzoylperoxid (0.2 g) zugegeben und der Ansatz insgesamt 30 Min. im Sieden gehalten. Nach mehrstündigem Stehenlassen bei Raumtemperatur wurde vom Succinimid abgesaugt und i. Vak. eingedampft. Man erhielt 6.1 g (100%) hellgelbes **14d** (Rohprodukt), welches von 123–145° schmolz. — DC (Fließmittel F): $R_F = 0.85$ (schwach roter Fleck; schwach blau fluoreszierend; dunkler Fleck nach Besprühen; daneben war ein schwacher Fleck ($R_F = 0.9$) einer unbekannten Verbindung zu sehen).

2) *Hexamethylenetetraminsalz 14e*: 5.7 g (40.3 mMol) Hexamethylenetetramin wurden unter Erwärmen in 100 ml Chloroform gelöst und nach Zugabe von 6.5 g (14.8 mMol) **14d** (Rohprodukt) 20 Min. unter Rückfluß erhitzt. Der gebildete farblose, kristalline Niederschlag wurde nach dem Abkühlen abgesaugt und ergab nach dem Trocknen 7.7 g (90%) farblose Kristalle vom Schmp. 186° (Zers.). Eine Analysenprobe wurde aus Methanol (1 g/60 ml) umgelöst und lieferte **14e** mit dem gleichen Zers.-P.

$C_{23}H_{24}Br_2N_4O_2S$ (580.5) Ber. Br (leicht hydrolysierbar) 13.74
Gef. Br (leicht hydrolysierbar) 13.59

3) *5-Formyl-3-[4-brom-phenyl]-thionaphthen-2-carbonsäuremethylester (14f)*: Die Lösung von 7.7 g (13.3 mMol) **14e** in 25 ml 65proz. Essigsäure wurde 4 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wurde der entstandene Niederschlag abgesaugt, zweimal mit 10 ml Eisessig, dann mit Wasser neutral gewaschen und bei 100° getrocknet. Man erhielt 3 g (58%) **14f** (Rohprodukt) in farblosen Nadeln vom Schmp. 164–169°. Eine Probe wurde zweimal aus Eisessig (1 g/10 ml) umgelöst und ergab **14f** vom Schmp. 169.5–171.5°. — DC (Fließmittel F): $R_F = 0.55$ (schwach hellblau fluoreszierend; gelber Fleck nach Besprühen mit 2.4-Dinitro-phenylhydrazin-Lösung).

4) *Oxim 14g*: 9 g (24 mMol) **14f** (Rohprodukt) wurden in einer Mischung von 90 ml Pyridin und 360 ml Äthanol unter Erwärmen gelöst. Nach Zugabe von 3.6 g (52 mMol) Hydroxylamin-hydrochlorid wurde 30 Min. unter Rückfluß gekocht, der noch heiße Ansatz filtriert und in 1.5 l kaltes Wasser gegossen. Der abgesaugte, mit Wasser neutral gewaschene, bei 100° getrocknete, farblose, amorphe Niederschlag wog 8.5 g (91%) und schmolz bei 204 bis 212°. Nach zweimaligem Umlösen einer Probe aus Eisessig (1 g/20 ml) wurde **14g** in farblosen, feinen Kristallnadeln vom Schmp. 219–221° erhalten. — DC (Fließmittel F): $R_F = 0.54$ (dunkler Fleck nach Besprühen).

5) *5-Cyan-3-[4-brom-phenyl]-thionaphthen-2-carbonsäuremethylester (14h)*: 23 g **14g** (Rohprodukt) wurden in 700 ml Acetanhydrid 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die noch heiße Lösung goß man unter Rühren vorsichtig in 2.5 l Wasser. Nach dem Erkalten wurde das ausgefallene Produkt abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei 100° getrocknet. Man erhielt 22 g (100%) **14h** (Rohprodukt) vom Schmp. 216–220°. Eine Probe wurde zweimal aus Methanol (0.8 g/250 ml) umgelöst und ergab **14h** vom Schmp. 222–223.5°. — DC (Fließmittel B, aber 10:1): $R_F = 0.85$ (gelber Fleck nach Besprühen).

6) *Verseifung von 14h zu 14i*: Der Methylester **14h** (Rohprodukt) wurde 30 Min. in der 10fachen Menge 10proz. methanolischem KOH gekocht. Der Ansatz wurde danach in das gleiche Volumen heißes Wasser gegossen, mit Kohle aufgekocht, filtriert und mit konz. Salzsäure angesäuert. Das nach dem Erkalten abgesaugte, neutral gewaschene Produkt ergab nach dem Trocknen 98.5% d. Th. farblose, rohe Säure vom Schmp. 232–235° (Zers.). Eine zweimal aus Methanol umgelöste Probe lieferte **14i** vom Schmp. 253° (Zers.). — DC (Fließmittel B, aber 10:1): $R_F = 0.6$ (dunkler Fleck nach Besprühen).

$C_{16}H_8BrNO_2S$ (358.2) Ber. Äquiv.-Gew. 358.2 Gef. Äquiv.-Gew. 356.4

5-Cyan-3-[4-cyan-phenyl]-thionaphthen (14j). — 1.9 g (5.3 mMol) **14i** (Rohprodukt) wurden nach den Angaben in Lit.⁷⁾ 1 Stde. mit Cu(I)-cyanid umgesetzt, wobei beim Erhitzen sofort Decarboxylierung eintrat. Das erhaltene Rohprodukt wurde in Chloroform gelöst, die Lösung auf eine Al_2O_3 -Säule (8×2.5 cm) gegossen und mit Chloroform eluiert. Das hellgelbe Eluat wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus Eisessig umgelöst. Man erhielt 58% d. Th. feine, farblose Kristallnadeln vom Schmp. 197–200°. Eine Analysenprobe ergab nach zweimaligem Umlösen aus Äthanol **14i** vom Schmp. 199–201°. — DC (Fließmittel B, aber 10:1): $R_F = 0.7$ (dunkler Fleck nach Besprühen).

$C_{16}H_8N_2S$ (260.3) Ber. N 10.76 Gef. N 10.28

5-Amidino-3-[4-amidino-phenyl]-thionaphthen-dihydrochlorid (14k). — Aus 1.2 g (4.6 mMol) **14j** wurde nach den Angaben bei **4c** zunächst das **14k** entsprechende Iminoäther-hydrochlorid

erhalten, welches nach den Angaben in Lit.⁷⁾ sofort weiter umgesetzt wurde. Das zu 81 % d. Th. angefallene farblose Rohprodukt wurde in Wasser gelöst und nach Filtration mit konz. Salzsäure wieder ausgefällt. Man erhielt **14k** (56.5%) ohne Schmp. bis 365°.

$C_{16}H_{16}Cl_2N_4S$ (367.3) Ber. Cl 19.3 Äquiv.-Gew. 183.6 Gef. Cl 19.3 Äquiv.-Gew. 182.7

5-Brom-thionaphthen-2-carbonsäure^{25,26)} (**15d**). — Nach den Angaben in Lit.⁷⁾ (dort unter **19c**) wurde die Suspension von 5-Amino-thionaphthen-2-carbonsäure²⁷⁾ (**15c**) in 24proz. Bromwasserstoffsäure diazotiert und dann mit Kupfer(I)-bromid-Lösung umgesetzt. Man erhielt 92 % d. Th. hellbraunes Produkt, welches bei 231–234° (Sintern ab 225°) schmolz. Eine Probe ergab nach Umlösen aus Eisessig mit Kohle **15d** in farblosen Kristallen vom Schmp. 236–237.5° (Lit.²⁵⁾ 235°; Lit.²⁶⁾ 234–235°). — DC (Fließmittel B, aber 9 : 1): $R_F = 0.75$.

5-Brom-thionaphthen-2-carbonsäureamid (**15f**). — 5.1 g (20 mMol) **15d** wurden in 50 ml frisch destilliertem Thionylchlorid unter Zusatz von 5 Tropfen Dimethylformamid 1 Stde. unter Rückfluß gekocht (Feuchtigkeitsausschluß). Das überschüssige Thionylchlorid wurde i. Vak. abdestilliert, der Rückstand in Benzol aufgenommen und dieses zur Entfernung restlichen Thionylchlorids wieder i. Vak. abgedampft. Der erhaltene Rückstand, das **5-Brom-thionaphthen-2-carbonsäurechlorid**²⁶⁾ (**15e**), wurde mit 100 ml auf 0° gekühlter 25proz. Ammoniak-Lösung versetzt. Man erhielt nach dem Absaugen, Neutralwaschen und Trocknen ein hellbraunes Rohprodukt, welches bei 235–238° (Sintern ab 230°) schmolz. Zur Analyse wurde eine Probe zweimal aus Chlorbenzol (1 g/100 ml) unter Zusatz von Kohle umgelöst und ergab **15f** vom Schmp. 235.5–238° in farblosen Kristallblättchen. — DC (Fließmittel B, aber 10 : 1): $R_F = 0.36$.

C_9H_6BrNOS (256.1) Ber. Br 31.2 Gef. Br 31.0

5-Brom-2-cyan-thionaphthen (**15g**). — 5 g (19.5 mMol) **15f** (Rohprodukt) wurden in 30 ml Benzol unter Rückfluß suspendiert und mit 10 ml frisch destilliertem Thionylchlorid unter Feuchtigkeitsausschluß versetzt⁶⁶⁾. Nach 30 Min. wurden dem siedenden Gemisch nochmals 10 ml und von da ab alle 2 Stdn. jeweils 10 ml Thionylchlorid bis zu einer Reaktionszeit von 9 Stdn. zugefügt. Die klare Lösung wurde in 250 ml kaltes Wasser gegossen und mit 250 ml Benzol versetzt. Es fielen 2.3 g Ausgangsmaterial **15f** aus. Die abgetrennte wäßrige Phase hat man noch zweimal mit je 100 ml Benzol extrahiert und die vereinigten Benzollösungen i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde in 200 ml Äthanol heiß gelöst, die Lösung mit Kohle aufgekocht, filtriert und mit 600 ml Wasser versetzt. Es fielen 1.95 g (74%, bezogen auf 2.7 g umgesetztes **15f**) als farbloses amorphes Produkt vom Schmp. 130–136° an. Eine Analysenprobe wurde noch zweimal aus Lignoïn (1 g/100 ml) mit Kohle umgelöst, wobei man 15 g **15g** in farblosen Nadeln vom Schmp. 138.5–140° erhielt. — DC (Fließmittel B, aber 10 : 1): $R_F = 0.95$.

C_9H_4BrNS (238.1) Ber. Br 33.56 Gef. Br 33.93

2,5-Dicyan-thionaphthen (**15h**). — Aus 2 g (8.4 mMol) **15g** wurden nach den Angaben bei **14j** und Umlösen aus Äthanol mit Kohle 58 % d. Th. **15h** in feinen, langen Kristallnadeln vom Schmp. 215.5–219° erhalten. Nochmaliges entsprechendes Umlösen erhöhte den Schmp. auf 217–219°. — DC (Fließmittel A, aber 1 : 1): $R_F = 0.85$.

⁶⁶⁾ A. Michaelis und H. Siebert, Liebigs Ann. Chem. **274**, 312 (1893).

2.5-Diamidino-thionaphthen-dihydrochlorid (15i). — Aus 1.1 g (6 mMol) **15h** wurde nach den Angaben in Lit.⁷⁾ sowie der unter **4c** beschriebenen Verfahrensweise das **15i** entsprechende Iminoäther-hydrochlorid und daraus, wie beschrieben⁷⁾, **15i** (34.5%) als farbloses Produkt erhalten; schwaches Sintern ab 310°, aber kein Schmp. bis 365°.

$C_{10}H_{12}Cl_2N_4S$ (291.2) Ber. Äquiv.-Gew. 145.6 Gef. Äquiv.-Gew. 149.4

[3-Brom-phenyl]-[4-cyan-benzyl]-sulfid (16a). — Zur heißen Lösung von 2 g (87 mg-Ät.) Natrium in 50 ml absol. Äthanol wurden 12 g (63.5 mMol) 3-Brom-thiophenol⁶⁷⁾ gegeben. In das siedende Gemisch ließ man rasch eine Lösung von 12 g (61.2 mMol) 4-Cyan-benzyl-bromid in absol. Äthanol tropfen⁶⁸⁾. Nach 30 min. Erhitzen unter Rückfluß goß man die abgekühlte Suspension unter Rühren in etwa 300 ml Eis/Wasser, saugte das farblose Rohprodukt ab, wusch es mit Wasser neutral und löste je einmal aus Isopropylalkohol mit Kohle, aus Toluol/Ligroin (1 : 4) und aus Äthanol um. Man erhielt 10.5 g (56.5%) **16a** in farblosen Kristallen vom Schmp. 80–82°. — DC (Fließmittel F): $R_F = 0.72$.

$C_{14}H_{10}BrNS$ (304.2) Ber. Br 26.3 Gef. Br 26.3

[3-Cyan-phenyl]-[4-cyan-benzyl]-sulfid (16b). — 1 g (2.3 mMol) **16a** wurde nach den Angaben in Lit.⁸⁾ (dort unter **3d**) umgesetzt; zur chromatographischen Reinigung diente Benzol als Lösungsmittel. Nach dem Eindampfen des Eluats erhielt man **16b** (36%) als farbloses Kristallpulver; Schmp. 93–94°. — DC: $R_F = 0.3$ (dunkler Fleck nach Besprühen).

$C_{15}H_{10}N_2S$ (250.3) Ber. C 71.97 H 4.03 Gef. C 72.09 H 3.96

[3-Amidino-phenyl]-[4-amidino-benzyl]-sulfid-dihydrochlorid (16c). — Aus 1 g (4 mMol) **16b** erhielt man, wie bei **4c** beschrieben, ein Rohprodukt, welches nach Umfällen aus konz. wäßriger Lösung mit konz. Salzsäure unter Kühlung (Eis/NaCl-Gemisch) **16c** (49%) als hellgelbes, körniges Pulver ergab. — DC [neutrales Al_2O_3 (Woelm); Fließmittel: Pyridin/Isoamylalkohol/Wasser (7 : 7 : 6)]: $R_F = 0.5$ (rotoranger Fleck nach Besprühen mit Dragendorffs Reagenz).

$C_{15}H_{18}Cl_2N_4S$ (357.3) Ber. C 50.42 H 5.08 Cl 19.85 N 15.68 Äquiv.-Gew. 178.7
Gef. 50.04 5.44 20.45 15.58 182.4

[4-Brom-phenyl]-[4-cyan-benzyl]-sulfid (17a). — Nach der für **16a** angegebenen Verfahrensweise erhielt man mit 5 g (26.5 mMol) 4-Brom-thiophenol⁶⁷⁾ 38% d. Th. **17a** in farblosen Nadeln vom Schmp. 103–106° — DC (Fließmittel F): $R_F = 0.8$.

$C_{14}H_{10}BrNS$ (304.2) Ber. Br 26.3 Gef. Br 25.8

[4-Cyan-phenyl]-[4-cyan-benzyl]-sulfid (17b). — Aus 2.5 g (8.2 mMol) **17a** wurde nach den Angaben in Lit.⁸⁾ (dort unter **3d**) ein Rohprodukt erhalten, welches nach zweimaligem Um-lösen aus Toluol (1 g/30 ml) unter Zusatz von neutralem Al_2O_3 40% d. Th. **17b** als farblose, rhombische Kristalle vom Schmp. 189–192° ergab. — DC (Fließmittel C): $R_F = 0.62$ (dunkler Fleck nach Besprühen).

$C_{15}H_{10}N_2S$ (250.3) Ber. C 71.97 H 4.03 Gef. C 71.93 H 3.92

⁶⁷⁾ F. G. Bordwell und H. M. Andersen, J. Amer. chem. Soc. **75**, 6019 (1953).

⁶⁸⁾ J. N. Ashley, H. J. Barber, A. J. Ewins, G. Newbery und A. D. H. Self, J. chem. Soc. [London] **1942**, 103.

[4-Amidino-phenyl]-[4-amidino-benzyl]-sulfid-dihydrochlorid (**17c**). — Aus 2 g (8 mMol) **17b** erhielt man, wie bei **16c** beschrieben, 90% d. Th. **17c** als gelbliches Kristallpulver vom Schmp. 272–275° (Zers.; nach Sintern ab 265°).

$C_{15}H_8Cl_2N_4S$ (357.3) Ber. Äquiv.-Gew. 178.7 Gef. Äquiv.-Gew. 180.5

3-[4-Brom-phenyl]-4-[3-brom-phenyl]-buttersäure (**19**). — Die Lösung von 12 g (31 mMol) 2-[4-Brom-phenyl]-3-[3-brom-phenyl]-propionsäure⁶⁹⁾ (**18**) in 90 ml trockenem Benzol wurde nach Zugabe von 7.5 g (36 mMol) Phosphor(V)-chlorid 45 Min. unter Rückfluß erhitzt (Feuchtigkeitsausschluß), wonach kein Chlorwasserstoff mehr entwickelt wurde. Nun wurde i. Vak. bei 50° eingedampft, der ölige Rückstand in 90 ml trockenem Benzol aufgenommen und dieses i. Vak. abgedampft. Das ölige Säurechlorid wurde in trockenem Äther gelöst und zu 150 ml einer auf 0° abgekühlten Diazomethan-Lösung in trockenem Äther (Gehalt etwa 100 mMol)⁶⁹⁾ getropft. Nach 3 Stdn. wurde i. Vak. bei 25° eingedampft. Es blieb ein gelber, ölicher Rückstand an Diazoketon. — DC (Fließmittel F): $R_F = 0.65$.

Die Lösung von 3 g Silbernitrat in 30 ml Wasser wurde unter Rühren mit 60 ml 2 *n* NaOH versetzt. Das ausgefällte Silberoxid wurde abgesaugt, mit Wasser neutral und mit Methanol wasserfrei gewaschen und in 30 ml Methanol aufgeschlämmt. Diese Aufschlammung gab man in Anteilen zu der gerührten und unter Rückfluß erhitzten Lösung des Diazoketons in 150 ml Methanol, wobei mäßige Stickstoffentwicklung eintrat. Nach 2stdg. Erhitzen unter intensivem Rühren und Abkühlen wurde mit Kohle versetzt und filtriert; DC (Fließmittel F): $R_F = 0.75$. — Zur Verseifung wurde das gelbe Filtrat mit 15 ml 40proz. KOH 15 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach Verdünnen mit 150 ml Wasser hat man das Methanol i. Vak. weitgehend entfernt, etwaige Neutralprodukte 2 mal mit je ca. 50 ml Benzol extrahiert und aus der wäßrigen Lösung die Säure mit 100 ml 2 *n* H₂SO₄ ausgefällt. Das neutral gewaschene Produkt wurde unter Zusatz von Kohle aus 60proz. Essigsäure umgelöst und ergab 8.1 g (65%) **19** in farblosen, feinen Kristallen vom Schmp. 98–101°. — DC (Fließmittel B): $R_F = 0.58$.

$C_{16}H_{14}Br_2O_2$ (398.1) Ber. Äquiv.-Gew. 398.1 Gef. Äquiv.-Gew. 394

6-Brom-3-[4-brom-phenyl]-1-tetralon (**20a**). — 8 g (20 mMol) **19** wurden in 60 ml trockenem Benzol mit 5 g (24 mMol) Phosphor(V)-chlorid versetzt und 45 Min. unter Rückfluß erhitzt (Feuchtigkeitsausschluß), wonach keine Chlorwasserstoff-Entwicklung mehr wahrnehmbar war. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. bei etwa 40° abgedampft, der Rückstand in 60 ml trockenem Benzol aufgenommen und dieses wieder abgedampft. Die Lösung des erhaltenen Säurechlorids in 60 ml trockenem Benzol wurde zu einer gerührten Suspension von 3.6 g (27 mMol) wasserfreiem Aluminiumchlorid in 100 ml trockenem Benzol gegeben. Während 30 min. Rühren bei Raumtemperatur unter Feuchtigkeitsausschluß entstand unter Chlorwasserstoff-Entwicklung eine dunkelbraunrote Lösung. Zur Zersetzung wurde diese in das Gemisch aus 300 ml Eis/Wasser und 150 ml konz. Salzsäure eingerührt. Die abgetrennte organische Phase wurde mit 2 *n* HCl sowie mit Wasser gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der gelbe, ölige Rückstand wurde in wenig Benzol gelöst und über eine Al₂O₃-Säule (5×8 cm) chromatographiert; zur Elution diente Benzol/Cyclohexan (4:1). Der nach dem Eindampfen des Eluats erhaltene ölige Rückstand wurde aus Benzin kristallisiert

⁶⁹⁾ Gattermann-Wieland, Die Praxis des organischen Chemikers, 39. Aufl., S. 235, Verlag W. de Gruyter & Co., Berlin 1959.

und ergab 5 g (65 %) **20a** in farblosen Kristallnadeln vom Schmp. 85–88°. — DC (Fließmittel F): $R_F = 0.7$ (orangefarbener Fleck nach Besprühen mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin-Lösung und 10 min. Trocknen bei 100°).

$C_{16}H_{12}BrO$ (380.1) Ber. Br 42.05 Gef. Br 42.48

7-Brom-2-[4-brom-phenyl]-1.2.3.4-tetrahydro-naphthalin (21a). — Die unter Kühlung (Eis/NaCl-Gemisch) bereitete Lösung von 7 g (52.5 mMol) wasserfreiem Aluminiumchlorid in 25 ml trockenem Äther wurde unter Feuchtigkeitsausschluß zu einer gerührten Suspension von 1 g (26 mMol) $LiAlH_4$ in 50 ml trockenem Äther getropft und mit 25 ml trockenem Äther nachgespült. Dann wurden 5.7 g (15 mMol) **20a** in kleinen Anteilen zugegeben, wobei die Reaktionsmischung jedesmal stark aufschäumte. Anschließend wurde noch 90 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der Überschuß an $LiAlH_4$ durch Zutropfen von Essigester zersetzt und das Reaktionsgemisch in 300 ml 20proz. Schwefelsäure eingeleitet. Die organische Phase wurde abgetrennt, mehrmals mit Wasser gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der ölige Rückstand wurde in wenig Benzol gelöst, mit 2 Teilen Cyclohexan versetzt und über eine Al_2O_3 -Säule (10 × 5 cm) gereinigt, wobei man mit Benzol/Cyclohexan (1 : 2) eluierte. Der nach dem Eindampfen des Eluats erhaltene ölige Rückstand ließ sich aus Methanol kristallisieren, wobei 4.5 g (82 %) **21a** in feinen, farblosen Kristallen vom Schmp. 72–75° anfielen. — DC (Fließmittel A, aber 1 : 1): $R_F = 0.84$.

$C_{16}H_{14}Br_2$ (366.1) Ber. Br 43.65 Gef. Br 43.52

7-Cyan-2-[4-cyan-phenyl]-1.2.3.4-tetrahydro-naphthalin (21b). — Nach den Angaben in Lit.⁸⁾ (dort unter **3d**) wurde aus 2.4 g (6.6 mMol) **21a** ein Rohprodukt erhalten, welches im DC (Fließmittel F) neben dem Fleck des Dinitrils ($R_F = 0.44$) noch 2 Flecke mit höheren R_F -Werten aufwies. Die Reinigung erfolgte über eine Al_2O_3 -Säule (12 × 5 cm) unter Elution mit Cyclohexan/Benzol (1 : 1), wobei sich die Nebenprodukte in den ersten Fraktionen befanden. Das danach erscheinende **21b** wurde nochmals derselben Reinigung unterworfen und nach Eindampfen des Eluats sowie Umlösen des Rückstandes aus Methanol in farblosen Nadeln vom Schmp. 143–145° erhalten.

$C_{18}H_{14}N_2$ (258.3) Ber. N 10.83 Gef. N 10.87

7-Amidino-2-[4-amidino-phenyl]-1.2.3.4-tetrahydro-naphthalin-dihydrochlorid (21c). — Aus 0.8 g (3.1 mMol) **21b** wurde nach den Angaben in Lit.⁷⁾ und der unter **4c** beschriebenen Verfahrensweise ein Rohprodukt erhalten, welches in 2 *n* HCl löslich war und daraus mit konz. Salzsäure wieder ausgefällt wurde. Man gewann 21 % d. Th. **21c** in farblosen Kristallen vom Schmp. 358–360° (Zers.).

$C_{18}H_{22}Cl_2N_4$ (365.3) Ber. Äquiv.-Gew. 182.7 Gef. Äquiv.-Gew. 183.5

6-Brom-3-[4-brom-phenyl]-1-tetralol (22a). — 2.4 g (6.3 mMol) **20a** wurden in 40 ml 95proz. wäßrigem Isopropylalkohol warm gelöst. Nach dem Abkühlen wurden 0.3 g (5.4 mMol) und nach 6 Std. weitere 0.2 g (3.6 mMol) $NaBH_4$ zugegeben. Nach etwa 12 stdg. Stehenlassen unter gelegentlichem Umschwenken wurde das überschüssige $NaBH_4$ mit 5 ml Aceton zersetzt; dann hat man 40 ml Wasser zugegeben und das Gemisch i. Vak. auf das halbe Volumen eingengt. Dabei setzte sich ein öliges Produkt ab. Die wäßrige Schicht wurde dekantiert, das Produkt zweimal mit Wasser unter Dekantieren gewaschen und aus 70proz.

Methanol kristallisiert. Man erhielt 2.2 g (91 %) **22a** in farblosen Kristallen vom Schmp. 112–116°. — DC (Fließmittel F): $R_F = 0.34$ (nach Besprühen).

$C_{16}H_{14}Br_2O$ (382.1) Ber. Br 41.82 Gef. Br 41.91

7-Brom-2-[4-brom-phenyl]-1.2-dihydro-naphthalin (23a). — 1 g (2.6 mMol) **22a** wurde in 5 ml frisch destilliertem Thionylchlorid gelöst, wobei heftige Gasentwicklung auftrat und die Lösung sich violett färbte. Nach beendeter Reaktion (etwa 5 Min.) wurde das Thionylchlorid sofort i. Vak. abgedampft, der ölige Rückstand in Benzol/Benzin (1 : 2) aufgenommen und durch Chromatographie über eine Al_2O_3 -Säule (8×2.5 cm) gereinigt, wobei mit demselben Lösungsmittelgemisch eluiert wurde. Der nach dem Eindampfen des Eluats i. Vak. erhaltene, ölige Rückstand kristallisierte aus Methanol. Man erhielt 0.7 g (74 %) **23a** in farblosen Kristallen vom Schmp. 63–66°. — DC (Fließmittel Cyclohexan): $R_F = 0.57$. — UV (Methanol): $\lambda_{max}(\epsilon) = 268$ nm (17000); $\lambda_{min}(\epsilon) = 246$ nm (8600).

6-Cyan-3-[4-cyan-phenyl]-1-tetralon (20b). — Aus 1 g (2.6 mMol) **20a** wurde nach den Angaben in Lit.⁸⁾ (dort unter **3d**) ein Rohprodukt erhalten, welches in Chloroform gelöst und nach Zugabe der gleichen Menge Benzol über eine Al_2O_3 -Säule (8×2.5 cm) gereinigt wurde. Nach Eindampfen des benzolischen Eluats wurde der helle Rückstand aus Isopropylalkohol kristallisiert. Man erhielt 42 % d. Th. **20b** in gelblichen Kristallen vom Schmp. 178–180°. — DC (Fließmittel Chloroform): $R_F = 0.49$ (nach Besprühen mit 2.4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung und 10 min. Trocknen bei 100°).

6-Cyan-3-[4-cyan-phenyl]-1-tetralol (22b). — Aus 1 g (2.6 mMol) **20b** wurde nach der unter **22a** beschriebenen Verfahrensweise ein öliges Produkt erhalten, welches in 80proz. Methanol nach 12stdg. Stehenlassen im Kühlschrank kristallisierte. Man erhielt 66 % d. Th. **22b** in gelblichen Kristallen vom Schmp. 125–128°. — DC (Fließmittel G): $R_F = 0.7$ (rosafarbener Fleck nach Besprühen und Bedampfen mit Jod).

7-Cyan-2-[4-cyan-phenyl]-1.2-dihydro-naphthalin (23b). — 0.5 g (1.8 mMol) **22b** wurden mit 0.1 g *p*-Toluolsulfonsäure in 20 ml Benzol 1 Stde. gekocht (Wasserabscheider). Anschließend wurde die Lösung zweimal mit Wasser gewaschen und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde in wenig Benzol gelöst und diese Lösung über eine Al_2O_3 -Säule (5×2.5 cm) gereinigt. Das mit Benzol erhaltene Eluat wurde i. Vak. eingedampft, der feste Rückstand mit wenig Methanol auf eine Nutsche gespült und scharf abgesaugt. Man erhielt 0.25 g (54 %) **23b** in farblosen Kristallen vom Schmp. 144–146°. — DC (Fließmittel F): $R_F = 0.53$.

7-Amidino-2-[4-amidino-phenyl]-1.2-dihydro-naphthalin-dihydrochlorid (23c). — Aus 0.7 g (2.7 mMol) **23b** wurde nach den Angaben in Lit.⁷⁾ nach 14 Tagen und Eindampfen i. Vak. das **23c** entsprechende, bei 290–300° (Zers.) schmelzende Iminoäther-hydrochlorid erhalten und sofort unter Stickstoff weiter umgesetzt. Das nach Eindampfen i. Vak. erhaltene Produkt wurde zweimal in 2 *n* HCl gelöst und jeweils mit konz. Salzsäure wieder ausgefällt. Man erhielt 65 % d. Th. **23c** in farblosen Kristallen vom Schmp. 348–350° (Zers.). Die bei Raumtemperatur gesättigte wäßrige Lösung [Gehalt 7 % (g/g)] blieb beim Neutralisieren (pH 7) klar.

$C_{17}H_{20}Cl_2N_4$ (351.4) Ber. Äquiv.-Gew. 175.7 Gef. Äquiv.-Gew. 175

7-Brom-2-[4-brom-phenyl]-naphthalin (24a). — 4 g (10.5 mMol) **22a** wurden mit 0.6 g *p*-Toluolsulfonsäure in 120 ml trockenem Benzol 3 Stdn. gekocht (Wasserabscheider). Nach

zweimaligem Waschen der Lösung mit Wasser und Eindampfen i. Vak. wurde ein hellgelbes Öl erhalten, das man in 120 ml Xylol aufnahm und mit 4 g (17 mMol) Chloranil 8 Stdn. unter Rückfluß erhitze. Nach dem Abkühlen gab man 80 ml Äther hinzu, wusch dreimal mit 2 *n* NaOH sowie mit Wasser, trocknete und dampfte i. Vak. ein. Den in 40 ml Benzol gelösten roten Rückstand reinigte man nach Zugabe von 40 ml Benzin durch Chromatographie über eine Al₂O₃-Säule (8 × 5 cm). Der nach dem Eindampfen des mit Benzin/Benzol (1:1) erhaltenen Eluats i. Vak. verbleibende hellgelbe Rückstand kristallisierte aus Isopropylalkohol und ergab 2.1 g (55%) **24a** in farblosen Kristallblättchen vom Schmp. 142–144°. — DC (Fließmittel Cyclohexan): *R_F* = 0.54.

7-Cyan-2-[4-cyan-phenyl]-naphthalin (24b). — a) Aus **24a**: Nach den Angaben in Lit.⁸⁾ (dort unter **3d**) wurde aus 2.7 g (7.5 mMol) **24a** ein Rohprodukt erhalten, welches in warmem Chloroform gelöst und nach Zugabe des gleichen Volumens Benzol durch Chromatographie über eine Al₂O₃-Säule (12 × 5 cm) gereinigt wurde. Das mit Chloroform/Benzol (1:1) erhaltene Eluat wurde i. Vak. eingedampft und der helle Rückstand aus Isopropylalkohol kristallisiert. Man erhielt 56% d. Th. **24b** in feinen, farblosen Kristallen vom Schmp. 179 bis 181°. — DC (Fließmittel F): *R_F* = 0.36 (kräftig blau fluoreszierend).

b) Aus **23a**: Wie bei **20b** beschrieben, erhielt man aus 3.2 g (8.8 mMol) **23a** als Reaktionsprodukt farblose Kristalle vom Schmp. 179–181°, welche laut Misch-Schmp. und DC mit dem nach a) erhaltenen **24b** identisch waren.

7-Amidino-2-[4-amidino-phenyl]-naphthalin-dihydrochlorid (24c). — Aus 1 g (3.9 mMol) **24b** wurde nach den Angaben in Lit.⁷⁾ das **24c** entsprechende Iminoäther-hydrochlorid vom Schmp. 318–321° (Zers.) erhalten und sofort weiter umgesetzt. Der nach dem Eindampfen i. Vak. anfallende Rückstand wurde mit wenig 2 *n* HCl angeteigt, abgesaugt, mit 2 *n* HCl gewaschen und aus konzentrierter wäßriger, bei 30° bereiteter Lösung nach Filtration mit 4 *n* HCl umgefällt. Man erhielt 72% d. Th. **24c** als gelbes Salz vom Schmp. 318–323° (Zers.).

C₁₈H₁₈Cl₂N₄ (361.3) Ber. Äquiv.-Gew. 180.7 Gef. Äquiv.-Gew. 184

5-Nitro-2-[4-nitro-benzoyl]-thionaphthen (27a). — Zur Herstellung⁷⁰⁾ des Zwischenproduktes **26b** wurden 25 g (0.1 Mol) **26a** in 400 ml Methanol unter Erwärmen gelöst und mit der warmen Lösung von 25 g (0.1 Mol) Na₂S₂O₃ · 5 H₂O in 60 ml Wasser versetzt. Anschließend wurde noch 1 Stde. erwärmt, die heiße Lösung filtriert und 12 Stdn. im Kühlschrank aufbewahrt. Das ausgefallene *Bunte-Salz* wurde abgesaugt, mit Äther gewaschen (Ausbeute 27 g, 90%) und unverzüglich weiterverarbeitet. Dazu löste man es in 600 ml Äthanol, versetzte mit 26 ml konz. Salzsäure und ließ 1 Stde. unter Rückfluß kochen. Man goß in 3 *l* Wasser und ließ die Suspension 12 Stdn. im Kühlschrank stehen. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser neutral gewaschen und das faserige **26b** (Rohprodukt) unverzüglich wie folgt weiterverarbeitet: Man suspendierte 16 g (80 mMol) **26b** in 400 ml Äthanol unter Rühren und versetzte mit 13 g (70 mMol) **25a**, wobei eine rote Lösung entstand. Innerhalb von 10 Min. wurde die Lösung von 10 g (84 mMol) NaHCO₃ in 100 ml Wasser zusetzt, wobei eine zunehmende Fällung auftrat. Man hielt unter Rühren noch 1 Stde. bei 100°, ließ erkalten

⁷⁰⁾ A. Schöberl und A. Wagner, in *Houben-Weyl-Müller*, Methoden der organischen Chemie, 4. Aufl., Bd. 9, S. 18, Thieme-Verlag, Stuttgart 1955.

und saugte den Niederschlag ab. Das nach zweimaligem Waschen mit je 50 ml Wasser sowie mit 50 ml Äthanol und Trocknen bei 100° erhaltene dunkelbraune, amorphe Produkt wog 13 g (56.5%) und schmolz zwischen 232 und 249°. Durch zweimaliges Umlösen einer Probe aus Chlorbenzol (1 g/100 ml) mit wenig Kohle erhielt man **27a** in hellbraunen, glitzernden Kristallblättchen vom Schmp. 253–255°. — DC (Fließmittel B, aber 9 : 1): $R_F = 0.85$ (dunkler Fleck nach Besprühen).

5-Nitro-2-[4-brom-benzoyl]-thionaphthen (27f). — Zu der gerührten, siedenden Lösung von 37 g (0.2 Mol) **25a** in 140 ml Äthanol wurden während 2 Stdn. alle 5 Min. 20 Tropfen einer auf 55° erwärmten Schmelze von 24 g (100 mMol) $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9 \text{H}_2\text{O}$ + 3.2 g (100 mMol) Schwefel gegeben. Dabei trat jeweils eine tiefrote Verfärbung ein, welche unter Auftreten einer gelben Fällung rasch wieder verschwand. Nun wurde die Lösung von 12 g (50 mMol) $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9 \text{H}_2\text{O}$ und 12 g (300 mMol) NaOH in 60 ml Wasser auf einmal zugegeben. Die wieder klar gewordene tiefrote Lösung wurde noch 15 Min. im Sieden gehalten und anschließend unter Rühren mit einer heißen Lösung von 54 g (194 mMol) Brommethyl-[4-brom-phenyl]-keton⁷¹⁾ (**26c**) in 900 ml Methanol versetzt. Der Ansatz blieb ca. 12 Stdn. bei Raumtemperatur stehen. Das ausgefallene Produkt wurde abgesaugt, mit Methanol neutral gewaschen und bei 100° getrocknet. Man erhielt 28 g (38.7%) gelbbraunes Produkt vom Schmp. 240–243° (Sintern ab 237°). Eine Probe wurde aus Eisessig (1 g/100 ml) mit Kohle umgelöst, sodann in Aceton (1 g/100 ml) aufgenommen und über Al_2O_3 (5 × 5 cm) chromatographiert. Das mit 200 ml Aceton erhaltene Eluat wurde auf 100 ml eingeeengt und 12 Stdn. im Kühlschrank belassen. Man erhielt hellgelbes **27f** vom Schmp. 245.5–247.5° (Zers.). — DC (Fließmittel A, aber 4 : 15): $R_F = 0.85$.

$\text{C}_{15}\text{H}_8\text{BrO}_3\text{NS}$ (362.2) Ber. Br 22.7 Gef. Br 22.0

5-Brom-2-[4-brom-benzoyl]-thionaphthen (27c). — a) *Über 27f und 27g:* Zur Herstellung des Zwischenproduktes **5-Amino-2-[4-brom-benzoyl]-thionaphthen (27g)** wurde der siedenden Suspension von 10 g (27.6 mMol) **27f** in 200 ml Eisessig eine heiße Lösung von 32 g (142 mMol) $\text{SnCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ in 200 ml konz. Salzsäure zugefügt. Nach 1 stdg. Kochen unter Rückfluß und Abkühlen goß man die klare Lösung vorsichtig in 1 l eiskühlte 20proz. Natronlauge. Die gelbe Fällung wurde abgesaugt, mit Wasser neutral gewaschen und getrocknet. Man erhielt 9.3 g (99%) gelbes, amorphes Rohprodukt, welches ab 135° sinterte und ab 140° (Zers.) schmolz. Nach dem Reinigen einer in Äthanol gelösten Probe durch Chromatographie über eine Al_2O_3 -Säule (10 × 5 cm) und dem Eindampfen des Eluats wurde **27g** als gelbbraunes Produkt vom Schmp. 142–150° (Zers.) erhalten. — DC (Fließmittel H, aber 19 : 1): $R_F = 0.75$ (gelber Hauptfleck), 0.9 (gelber Nebenfleck).

Nach den Angaben in Lit.⁸⁾ (dort unter **4c**) wurden aus 10 g (30 mMol) **27g** (Rohprodukt-92.5% d. Th. **27c** als hellgraues Reaktionsprodukt erhalten, welches zwischen 201–210° (Sintern ab 170°) schmolz. Man löste es in Chloroform und reinigte es durch Chromatographie über eine Al_2O_3 -Säule (8 × 5 cm). Das mit Chloroform erhaltene Eluat wurde i. Vak. eingedampft und der hellbraune Rückstand aus Eisessig unter Zusatz von Kohle umgelöst. Man erhielt hellgrüne Kristallnadeln (55.5%) vom Schmp. 223–225° (nach schwachem Sintern ab 210°). Eine Analysenprobe wurde noch zweimal aus Toluol (1 g/100 ml) ungelöst und

⁷¹⁾ A. H. Blatt, Org. Syntheses, Coll. Vol. I, 127 (1948).

ergab **27c** in farblosen Nadeln vom Schmp. 227.5—229°. — DC (Fließmittel A, aber 5 : 1): $R_F = 0.7$ (dunkler Fleck).

$C_{15}H_8Br_2OS$ (396.1) Ber. Br 40.4 Gef. Br 39.6

b) Über **27a** und **27b**: Zur Herstellung des Zwischenproduktes 5-Amino-2-[4-amino-benzoyl]-thionaphthen (**27b**) wurde 1 g (3 mMol) **27a** in 20 ml siedendem Eisessig suspendiert und mit der heißen Lösung von 10 g (4.45 mMol) $SnCl_2 \cdot 2 H_2O$ in 20 ml konz. Salzsäure versetzt. Nach 1 stdg. Kochen unter Rückfluß blieb die Lösung 12 Stdn. bei Raumtemperatur stehen. Das ausgefallene farblose Hexachlorostannat wurde abgesaugt, zweimal mit je 20 ml Eisessig gewaschen und mit 100 ml 4 *n* NaOH 30 Min. bei 50° unter Rühren digeriert. Man saugte erneut ab, wusch das Produkt mit Wasser neutral und erhielt nach dem Trocknen an der Luft 750 mg (94.5%) gelbes, amorphes **27b** vom Schmp. 187—196° (Zers.), welches sofort weiterverarbeitet wurde. — DC (Fließmittel H): $R_F = 0.4$ (kräftig gelber Fleck, nach Besprühen mit 4-Dimethylamino-benzaldehyd-Lösung).

Die Sandmeyer-Reaktion von 1 g (3.7 mMol) **27b** erfolgte wie voranstehend (unter a) beschrieben und lieferte 54% d. Th. orangefarbenes, bei 205—214° schmelzendes Produkt, welches nach zweimaligem Umlösen aus Eisessig **27c** vom Schmp. 224—227° ergab.

5-Cyan-2-[4-cyan-benzoyl]-thionaphthen (**27d**). — Nach den Angaben in Lit.⁸⁾ (dort unter **3d**) wurde aus 5 g (12.6 mMol) **27c** ein Produkt erhalten, welches in Chloroform über eine Al_2O_3 -Säule (10 × 5 cm) gereinigt wurde. Das mit Toluol/Chloroform (1:1) erhaltene Eluat wurde i. Vak. eingedampft und der graubraune Rückstand zweimal aus Eisessig (1 g/100 ml) umgelöst; 46.5% d. Th. gelbgrüne Nadeln vom Schmp. 210—212° (Sintern ab 206°). Nochmaliges Umlösen aus Eisessig ergab **27d** in hellgelbgrünen Nadeln vom Schmp. 214—215.5°. DC (Fließmittel G, aber 19 : 1): $R_F = 0.7$ (dunkler Fleck nach Besprühen).

5-Amidino-2-[4-amidino-benzoyl]-thionaphthen-dihydrochlorid (**27e**). — Aus 1.5 g (5.2 mMol) **27d** wurde nach den Angaben in Lit.⁷⁾ und der bei **4c** beschriebenen Verfahrensweise das **27e** entsprechende farblose Iminoäther-hydrochlorid erhalten und sofort weiter umgesetzt. Die Reinigung des erhaltenen Rohproduktes erfolgte durch Umfällen aus filtrierter, konzentrierter, wäßriger Lösung mit konz. Salzsäure. Man erhielt 67.5% d. Th. **27e** als grünes Produkt vom Schmp. 238° (Zers.; Sintern ab 217°).

$C_{17}H_{16}Cl_2N_4OS$ (395.3) Ber. Cl 17.9 Äquiv.-Gew. 197.7
Gef. 18.0 204.9

5-Brom-2-[4-brom-benzyl]-thionaphthen (**28a**). — Die untere Kühlung bereitete Lösung von 6.25 g (46.5 mMol) wasserfreiem Aluminiumchlorid in 50 ml trockenem Äther wurde unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß innerhalb von 10 Min. zu einer Suspension von 1 g (23.5 mMol) Lithiumaluminiumhydrid in 30 ml trockenem Äther getropft. Dann hat man 4.7 g (11.9 mMol) **27c** in kleinen Anteilen innerhalb von etwa 15 Min. zugegeben und 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wurde der Ansatz mit 100 ml Wasser tropfenweise zersetzt, mit 2 *n* H_2SO_4 angesäuert und mit Äther extrahiert. Aus der getrockneten und i. Vak. eingedampften Ätherlösung erhielt man 3.6 g (79.3%) hellgelben Rückstand vom Schmp. 123—128°, welcher nach Umlösen aus Äthanol mit Kohle 2.75 g (60.5%) **28a** in feinen, farblosen Kristallnadeln vom Schmp. 133—134.5° ergab. — DC (Fließmittel A, aber 5 : 1): $R_F = 0.85$ (dunkler Fleck nach Besprühen).

$C_{15}H_{10}Br_2S$ (382.1) Ber. Br 41.8 Gef. Br 41.7

5-Cyan-2-[4-cyan-benzyl]-thionaphthen (28b). — Wie bei **27d** angegeben, wurde aus 1.95 g (5.1 mMol) **28a** ein Produkt (89%) erhalten, welches nach Umlösen aus Äthanol mit Kohle 64% d. Th. **28b** in feinen, farblosen Kristallnadeln vom Schmp. 146–148° ergab. — DC (Fließmittel I): $R_F = 0.4$ (dunkler Fleck nach Besprühen).

5-Amidino-2-[4-amidino-benzyl]-thionaphthen-dihydrochlorid (28c). — 2 g (7.3 mMol) **28b** wurden, wie bei **27e** angegeben, umgesetzt. Die nach der Reaktion mit Ammoniak abgesaugte, stark hygroskopische Fällung wurde in trockenem Äther suspendiert und Chlorwasserstoff im Überschuß unter Feuchtigkeitsausschluß eingeleitet. Das abgesaugte, mit trockenem Äther gewaschene Produkt ergab nach der beschriebenen⁷⁾ intensiven Trocknungsweise 71.5% d. Th. **28c** als hellgelbes, hygroskopisches Kristallpulver vom Schmp. 317–319° (Zers.).

$C_{17}H_{18}Cl_2N_4S$ (381.3)	Ber. Cl 18.6	Äquiv.-Gew. 190.6
	Gef. 18.5	195.0

5-Brom-2-[4-brom-benzoyl]-benzofuran³⁴⁾ (29a). — In die heiße Lösung von 7.8 g (142 mMol) Kaliumhydroxid in 100 ml Äthanol wurden unter Rühren 20.1 g (100 mMol) 5-Bromsalicylaldehyd³⁴⁾ eingetragen. Nach Zugabe einer heißen Lösung von 27.8 g (100 mMol) 4,6-Dibrom-acetophenon⁷¹⁾ in 100 ml Äthanol wurde 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Dabei schied sich ein kristallines Produkt ab, welches nach dem Erkalten des Ansatzes abgesaugt, mit 50 ml Äthanol gewaschen und getrocknet wurde. Man erhielt 22 g (58%) farblose Kristalle vom Schmp. 195–196.5°. Eine aus Aceton umgelöste Probe kristallisierte in feinen Nadeln vom Schmp. 196–197° (Lit.³⁴⁾ 194°). — DC (Fließmittel A): $R_F = 0.6$ (dunkler Fleck nach Besprühen).

5-Cyan-2-[4-cyan-benzoyl]-benzofuran (29b). — Nach der in Lit.⁷⁾ (dort unter **3d**) beschriebenen Verfahrensweise wurden 3.8 g (10 mMol) **29a** 2 Stdn. lang umgesetzt. Man erhielt 1 g (37%) hellgelbes Rohprodukt vom Schmp. 187–191°. Nach 2maligem Umlösen aus Eisessig lagen 0.7 g (26%) **29b** in farblosen Nadelchen vom Schmp. 193–195° vor. — DC (Fließmittel B): $R_F = 0.5$.

$C_{17}H_8N_2O_2$ (272.3)	Ber. C 74.98 H 2.97	Gef. C 75.19 H 2.97
---------------------------	---------------------	---------------------

5-Amidino-2-[4-amidino-benzoyl]-benzofuran-dihydrochlorid (29c). — Wie bei **4c** beschrieben, wurden 1.35 g (5 mMol) **29b** umgesetzt. Die Reinigung des Reaktionsproduktes erfolgte durch Umfällen aus konzentrierter, wäßriger Lösung mit konz. Salzsäure. Man erhielt **29c** als hellgelbes Pulver, das bei 230–235° (Zers.) nach Sintern ab 210° schmolz.

$C_{17}H_{16}Cl_2N_4O_2$ (379.3)	Ber. Äquiv.-Gew. 189.6	Gef. Äquiv.-Gew. 188.7
----------------------------------	------------------------	------------------------

5-Brom-2-[4-brom-benzyl]-benzofuran (30a). — Wie bei **28a** beschrieben, wurden 15.2 g (40 mMol) **29a** umgesetzt. Man erhielt ein öliges, im Kühlschrank fest werdendes Produkt. Nach Umlösen aus Äthanol lagen 76% d. Th. farblose Kristalle vom Schmp. 76–78° vor. Zweimaliges Umlösen einer Probe führte zu **30a** vom Schmp. 78–80°. — DC (Fließmittel A): $R_F = 0.7$ (rosafarbener Fleck nach Besprühen).

5-Cyan-2-[4-cyan-benzyl]-benzofuran (30b). — Nach den Angaben in Lit.⁸⁾ (dort unter **3d**) wurden 3.7 g (10 mMol) **30a** 2 Stdn. lang umgesetzt. Man erhielt nach Umlösen aus Äthanol

52% d. Th. **30b** in fast farblosen Kristallblättchen vom Schmp. 155–157°. — DC (Fließmittel B): $R_F = 0.3$ (violetter Fleck nach Besprühen).

$C_{17}H_{10}N_2O$ (258.3) Ber. C 79.06 H 3.90 Gef. C 78.78 H 3.83

5-Amidino-2-[4-amidino-benzyl]-benzofuran-dihydrochlorid (30c). — Wie bei **4c** beschrieben, wurden 1.15 g (4.3 mMol) **30b** umgesetzt. Man erhielt als Abdampfrückstand ein fast farbloses Öl, welches, in wenig 2 *n* HCl aufgenommen und mit einigen Tropfen konz. Salzsäure versetzt, 1 Stde. in einem Eisbad stehen blieb. Das ausgefallene, farblose Produkt wurde durch Umfällen aus der filtrierten, konzentrierten, wäßrigen Lösung mit Aceton (Eisbad) gereinigt. Man erhielt 54% d. Th. **30c** vom Schmp. 198–204° (Zers.; nach vorherigem Sintern).

$C_{17}H_{18}Cl_2N_4O$ (365.3) Ber. Äquiv.-Gew. 182.6 Gef. Äquiv.-Gew. 184.8

5-Brom-3-methyl-2-[4-brom-benzyl]-benzofuran (30d). — Wie bei **28a** beschrieben, wurden 15.7 g (40 mMol) 5-Brom-3-methyl-2-[4-brom-benzoyl]-benzofuran³⁵⁾ (**29d**) 2 Stdn. unter Rückfluß umgesetzt. Nach Umlösen des unter Kühlung fest gewordenen Rückstandes aus Eisessig wurden fast farblose Kristalle (82%) vom Schmp. 96–98° erhalten. Eine aus Eisessig mit Kohle umgelöste Probe lieferte **30d** in farblosen, glänzenden Kristallen vom Schmp. 97–98.5°. — DC (Fließmittel A): $R_F = 0.7$.

3-Methyl-5-cyan-2-[4-cyan-benzyl]-benzofuran (30e). — Nach den Angaben in Lit.⁸⁾ (dort unter **3d**) wurden 3.8 g (10 mMol) **30d** umgesetzt. Man erhielt 70% d. Th. eines fast farblosen Produktes vom Schmp. 163–165°. Nach zweimaligem Umlösen einer Probe aus Äthanol mit Kohle wurde **30e** in farblosen Nadeln vom Schmp. 165–166° erhalten. — DC (Fließmittel F): $R_F = 0.3$.

$C_{18}H_{12}N_2O$ (272.3) Ber. C 79.39 H 4.44 Gef. C 79.12 H 4.29

3-Methyl-5-amidino-2-[4-amidino-benzyl]-benzofuran-dihydrochlorid (30f). — Wie bei **4c** beschrieben, wurden 1.9 g (7 mMol) **30e** umgesetzt. Das Endprodukt ließ sich durch Umfällen aus filtrierter, konzentrierter, wäßriger Lösung mit konz. Salzsäure reinigen. Man erhielt 45% d. Th. **30f** als farbloses Pulver vom Schmp. 244–247° (Zers.).

$C_{18}H_{20}Cl_2N_4O$ (379.3) Ber. Äquiv.-Gew. 189.6 Gef. Äquiv.-Gew. 190.5

5-Brom-2-acetyl-benzofuran (31a). — Zu einer Lösung von 30.15 g (150 mMol) 5-Brom-salicylaldehyd³⁶⁾ in 150 ml trockenem Aceton wurden nach Zugabe von 41.5 g (300 mMol) frisch geglühtem Kaliumcarbonat unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß während 45 Min. 18 g (195 mMol) Monochloraceton in 25 ml getrocknetem Aceton getropft. Nach 6stdg. Rühren bei Raumtemperatur wurde abgesaugt, das Filtrat i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus Äthanol mit Kohle umgelöst. Man erhielt 25.5 g (71%) fast farbloses **31a** vom Schmp. 108–111°.

5-Brom-benzofuran-2-carbonsäure⁷²⁾ (31b). — Zu einer Lösung von 6.4 g (160 mMol) NaOH in 32 ml Wasser wurden 2.7 ml (90 mMol) Brom innerhalb von 30 Min. bei –5 bis 0° unter Rühren getropft. In diese gelbe Hypobromit-Lösung tropfte man in gleicher Weise eine eisgekühlte Lösung von 3.91 g (160 mMol) **31a** in 30 ml Dioxan, wobei ein gelber Niederschlag ausfiel. Man ließ den Ansatz unter Rühren auf Raumtemperatur kommen und erwärmte auf

⁷²⁾ Privatmitteilung von Herrn Dr. H.-H. Miserre.

50–60° bis zur klaren Lösung (gegebenenfalls unter Zugabe von etwas Wasser). Nach Zusatz von 5 ml gesättigter Natriumpyrosulfit-Lösung wurde zum Sieden erhitzt, mit Kohle versetzt, filtriert und mit konz. Salzsäure angesäuert. Der abgesaugte, mit eiskaltem Wasser neutral gewaschene Niederschlag ergab 3.6 g (91.5%) **31b** vom Schmp. 256–260° (Lit.³⁷) 253°).

5-Brom-2-hydroxymethyl-benzofuran (31c). — Zu einer im Eisbad gekühlten Lösung von 31.5 g (130 mMol) **31b** in 250 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran goß man langsam unter Rühren eine Suspension von 5 g (132 mMol) LiAlH_4 in 100 ml trockenem Äther. Der Ansatz wurde unter Rühren zum Sieden erhitzt und nach dem Abkühlen (Eisbad) tropfenweise mit 300 ml 2 *n* H_2SO_4 versetzt. Nach dem Abdampfen der organischen Lösungsmittel wurde die wäßrige Suspension dreimal mit je 250 ml Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherlösungen wurden mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung sowie mit Wasser gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingedampft. Den Rückstand löste man aus Cyclohexan um und erhielt 21.5 g (72.5%) **31c** in farblosen Kristallen vom Schmp. 100–103°. — DC (Fließmittel F): $R_F = 0.3$ (dunkler Fleck).

5-Brom-2-chlormethyl-benzofuran (31d). — Zu einer auf 0–5° abgekühlten Lösung von 17 g (75 mMol) **31c** in absol. Äther, welchem 3 Tropfen trockenes Pyridin zugesetzt waren, tropfte man unter Rühren während 2 Stdn. die Mischung von 15.5 g (130 mMol) Thionylchlorid (frisch über Chinolin und dann über Leinöl destilliert) und 30 ml absol. Äther so zu, daß die Temperatur 5° nicht überstieg. Dann wurde noch 4 Stdn. bei Raumtemperatur gerührt. Die filtrierte Ätherlösung wurde mit 200 ml Wasser, 200 ml 2 *n* NaOH sowie noch viermal mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach Eindampfen i. Vak. erhielt man 17.3 g (94%) hellgelben, kristallinen Rückstand vom Schmp. 57–61°. Eine aus Äthanol/Wasser (7:3) unter Zusatz von Kohle umgelöste Probe von **31d** bestand aus farblosen, glänzenden Kristallblättchen vom Schmp. 63–65°. — DC (Fließmittel B): $R_F = 0.8$.

[5-Brom-2-benzofuranylmethyl]-triphenyl-phosphoniumchlorid (31e). — 11 g (45 mMol) **31d** und 13.2 g (50 mMol) Triphenylphosphin wurden in 60 ml Xylol 90 Min. unter Rühren und Rückfluß gekocht. Das nach dem Erkalten abgesaugte, mit trockenem Äther gewaschene und getrocknete Reaktionsprodukt wog 18 g (79%) und schmolz bei 245–260°. Durch zweimaliges Umfällen aus einer Lösung in 35 ml absol. Äthanol mit trockenem Äther wurden 16 g (70%) **31e** als farbloses Kristallpulver vom Schmp. 259–264° erhalten.

$\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{BrClOP}$ (507.8) Ber. Cl 2.6 Gef. Cl 2.6

trans-1-[5-Brom-2-benzofuranyl]-2-[4-brom-phenyl]-äthyliden (32a). — Zu einer Lösung von 10.2 g (20 mMol) **31e** und 4.8 g (26 mMol) 4-Brom-benzaldehyd in 15 ml Methanol wurden unter Rühren 20 ml 1 *m* Natriummethylat-Lösung während 10 Min. getropft. Es wurde noch 30 Min. gerührt und das ausgefallene hellgelbe Produkt abgesaugt. Man erhielt 7 g (92.5%) amorphes Pulver vom Schmp. 182–192°. Durch Umlösen einer Probe aus Eisessig mit Kohle wurde **32a** in blaßgelben, glänzenden Nadeln vom Schmp. 196–198° gewonnen. DC (Fließmittel A): $R_F = 0.7$ (blaugrün fluoreszierend).

trans-1-[5-Cyan-2-benzofuranyl]-2-[4-cyan-phenyl]-äthyliden (32b). — Nach den Angaben in Lit.⁸) (dort unter **3d**) wurden 3.8 g (10 mMol) **32a** in 90 Min. umgesetzt. Die noch heiße Mischung wurde vorsichtig in 2 *n* HCl gegossen und 30 Min. bei 50° gerührt. Das ockerfar-

bene, feinflockige Produkt wurde abgesaugt, mit Wasser neutral gewaschen und bei 100° getrocknet. Nach Lösen in Chlorbenzol wurde über eine Säule (12 × 2.5 cm) mit saurem Al₂O₃ chromatographiert. Das mit Chlorbenzol erhaltene Eluat wurde i. Vak. stark eingengt. Nach mehrstdg. Stehenlassen schieden sich gelbe Kristalle (61 %) vom Schmp. 259–261° ab. Beim Umlösen aus Chlorbenzol fiel **32b** in dunkelgelben Nadeln vom Schmp. 260–262° an. — DC (Fließmittel B): $R_F = 0.6$ (kräftig blau fluoreszierend).

C₁₈H₁₀N₂O (270.3) Ber. C 79.98 H 3.73 Gef. C 79.44 H 3.74

trans-1-[5-Amidino-2-benzofuranyl]-2-[4-amidino-phenyl]-äthylen-dihydrochlorid (**32c**). — Nach den Angaben bei Lit.⁷⁾ wurden 0.8 g (3 mMol) **32b** zuerst in 10 Tagen zu dem **32c** entsprechenden Iminoäther-hydrochlorid und anschließend in 8 Tagen zum Diamidin umgesetzt. Man erhielt 62 % d. Th. tiefgelbes **32c**, welches bis 360° nicht schmolz.

C₁₈H₁₈Cl₂N₄O (377.3) Ber. Cl 18.8 Äquiv.-Gew. 188.6
Gef. 18.7 192.8

trans-1-[5-Brom-2-benzofuranyl]-2-methyl-2-[4-brom-phenyl]-äthylen (**32d**). — 5.1 g (10 mMol) **31e** und 2 g (10 mMol) 4-Brom-acetophenon wurden unter Rühren in 10 ml Methanol gelöst und während 10 Min. mit 10 ml 1 *m* Natriummethylat-Lösung tropfenweise versetzt. Der Ansatz wurde noch 2 Stdn. gerührt, dann das ausgefallene Produkt abgesaugt, mit eiskaltem Methanol sowie mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhielt 2.2 g Reaktionsprodukt, das zwischen 111 und 124° (nach Sintern ab 93°) schmolz. — DC (Fließmittel Methanol): $R_F = 0.7$ (hellblau fluoreszierend). — Eine Probe dieses *cis-trans*-Isomerengemisches wurde in Benzol gelöst und nach Zugabe eines Kristalls Jod 150 Min. unter Rückfluß gekocht. Die abgekühlte Lösung wurde mit Natriumthiosulfat-Lösung und mit Wasser gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der zweimal aus Äthanol mit Kohle umgelöste Rückstand ergab **32d** als farbloses Kristallpulver vom Schmp. 124–125°.

C₁₇H₁₂Br₂O (392.1) Ber. Br 40.76 Gef. Br 41.99

trans-1-[5-Cyan-2-benzofuranyl]-2-methyl-2-[4-cyan-phenyl]-äthylen (**32e**). — Wie bei **32b** beschrieben, wurden 5.1 g (13 mMol) **32d** während 45 Min. umgesetzt und analog aufgearbeitet. Nach Eindampfen des Eluats i. Vak. wurden 78 % d. Th. hellgelbe Kristalle vom Schmp. 198–202° erhalten. Eine Probe wurde zweimal aus Chlorbenzol umgelöst und ergab **32e** vom Schmp. 202–204°. — DC (Fließmittel B): $R_F = 0.5$ (hellblau fluoreszierend).

C₁₉H₁₂N₂O (284.3) Ber. C 80.27 H 4.25 Gef. C 80.16 H 4.14

trans-1-[5-Amidino-2-benzofuranyl]-2-methyl-2-[4-amidino-phenyl]-äthylen-dihydrochlorid (**32f**). — Nach den Angaben in Lit.⁷⁾ wurden aus 1.4 g (5 mMol) **32e** 79 % d. Th. **32f** erhalten, welches bis 360° nicht schmolz. Die bei 20° gesättigte, wäßrige Lösung enthielt 1.5 % (g/g) **32f** und fluoreszierte am Tageslicht blau.

C₁₉H₂₀Cl₂N₄O (391.3) Ber. Äquiv.-Gew. 195.6 Gef. Äquiv.-Gew. 195

1-[5-Cyan-2-benzofuranyl]-2-[4-cyan-phenyl]-äthan (**33a**). — 1.6 g (6 mMol) **32b** wurden in 200 ml Aceton mittels 1.5 g vorhydriertem Pd(OH)₂/BaSO₄⁷³⁾ unter Normaldruck hydriert, wobei innerhalb 30 Min. 160 ml Wasserstoff (ber. 145 ml) aufgenommen wurden und die Fluoreszenz verschwand. Die über eine Schicht von Celite 535 abgesaugte Lösung wurde

⁷³⁾ R. Kuhn und H. J. Haas, Angew. Chem. **67**, 785 (1955).

i. Vak. eingedampft, der gelbliche Rückstand in 100 ml heißem Toluol aufgenommen und über eine Al_2O_3 -Säule (15×2.5 cm) chromatographiert. Das mit heißem Toluol erhaltene Eluat hinterließ beim Eindampfen i. Vak. ein gelbstichiges Kristallpulver, welches nach Umlösen aus Äthanol 1.1 g (67.5%) **33a** als farblose Kristalle vom Schmp. $152-153.5^\circ$ ergab. DC (Fließmittel B): $R_F = 0.7$ (dunkler Fleck).

$\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ (272.3) Ber. C 79.39 H 4.45 Gef. C 79.28 H 4.46

1-[5-Amidino-2-benzofuranyl]-2-[4-amidino-phenyl]-äthan-dihydrochlorid (33b). — Nach den Angaben in Lit.⁷⁾ wurde aus 1.4 g (5 mMol) **33a** das **33b** entsprechende Iminoäther-hydrochlorid durch Eindampfen der Lösung i. Vak. erhalten. Es wurde, wie beschrieben⁷⁾, weiter umgesetzt, wobei man 79% d. Th. **33b** als farbloses Pulver vom Schmp. $329-331^\circ$ (Zers.) erhielt. Die bei 20° gesättigte, wäßrige Lösung enthielt 4% (g/g) **33b**.

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$ (379.3) Ber. Äquiv.-Gew. 189.6 Gef. Äquiv.-Gew. 190.8

1-[5-Cyan-2-benzofuranyl]-2-methyl-2-[4-cyan-phenyl]-äthan (33c). — Wie bei **33a** beschrieben, wurden 2 g (7 mMol) **32e** innerhalb von 5 Stdn. hydriert. Die benzolische Lösung des gelblichen Abdampfrückstandes reinigte man durch Chromatographie über eine Al_2O_3 -Säule (15×2.5 cm). Nach Umlösen des aus dem Benzoleluat erhaltenen Rückstands aus Äthanol lagen 61% d. Th. **33c** als farblose Kristallschuppen vom Schmp. $116-118^\circ$ vor. DC (Fließmittel B): $R_F = 0.5$ (dunkler Fleck nach Besprühen).

$\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ (286.3) Ber. C 79.70 H 4.93 Gef. C 79.61 H 4.86

1-[5-Amidino-2-benzofuranyl]-2-methyl-2-[4-amidino-phenyl]-äthan-dihydrochlorid (33d). — Aus 1 g (3.5 mMol) **33c** wurden, wie bei **4c** beschrieben, 72.8% d. Th. farblores **33d** vom Schmp. $304-308^\circ$ (Zers.) erhalten, dessen bei 20° gesättigte, wäßrige Lösung 10% (g/g) enthielt.

$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$ (393.3) Ber. Äquiv.-Gew. 196.6 Gef. Äquiv.-Gew. 195.9

[5-Brom-2-benzofuranylmethyl]-[4-cyan-phenyl]-äther (34a). — In einer aus 2.3 g Natrium und 50 ml Methanol bereiteten Natriummethylat-Lösung wurden 6 g (50 mMol) 4-Cyan-phenol⁷⁴⁾ gelöst. Nach Zugabe der Lösung von 13.5 g (55 mMol) **31d** in 200 ml Methanol wurde der Ansatz 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Anschließend goß man die erkaltete Lösung in 300 ml Eis/Wasser und extrahierte mit Äther. Die mit Wasser neutral gewaschene und getrocknete Ätherlösung wurde i. Vak. eingedampft. Man erhielt 13.5 g gelbbraunes Öl, welches i. Vak. destilliert wurde. Beim Sdp.₁₃ $163-167^\circ$ erhielt man 8.2 g (50%) **34a** als farblores Öl, welches im Kühlschrank erstarrte; Schmp. $34-37^\circ$. — DC (Fließmittel B): $R_F = 0.7$ (violetter Fleck).

[5-Cyan-2-benzofuranylmethyl]-[4-cyan-phenyl]-äther (34b). — Nach den Angaben in Lit.⁸⁾ (dort unter **3d**) wurden 2 g (6.1 mMol) **34a** während 15 Min. umgesetzt. Die benzolische Lösung des öligen Rohproduktes reinigte man durch Chromatographie über eine Al_2O_3 -Säule (12×1.5 cm). Das mit Benzol erhaltene Eluat wurde i. Vak. eingedampft, wobei ein kristalliner Rückstand blieb, der nach Umlösen aus Ligroin 55% d. Th. farblose Kristalle vom Schmp. $61-62.5^\circ$ lieferte. Eine aus Petroläther umgelöste Probe ergab **34b** vom Schmp. $62-63^\circ$. — DC (Fließmittel B): $R_F = 0.7$ (violetter Fleck).

⁷⁴⁾ W. Baker und G. N. Carruthers, J. chem. Soc. [London] **1937**, 479; C. H. Trabert, Arch. Pharmaz. **294**, 246 (1961).

[5-Amidino-2-benzofuranylmethyl]-[4-amidino-phenyl]-äther-dihydrochlorid (**34c**). — Wie bei **4c** beschrieben, wurden 0.82 g (3 mMol) **34b** in 5 Tagen zu dem **34c** entsprechenden Imino-äther-hydrochlorid und in weiteren 8 Tagen zu dessen öligem Diamidin umgesetzt. Dieses wurde sofort mit absol. Äther überschichtet und ergab beim Einleiten von trockenem Chlorwasserstoff unter Kühlung (Eisbad) ein kristallines Dihydrochlorid. Nach Umfällen aus filtrierter, konzentrierter, wäßriger Lösung mit der etwa 15fachen Menge Aceton erhielt man 57% d. Th. farbloses **34c** vom Schmp. 174–177° (Zers.), dessen bei 20° gesättigte, wäßrige Lösung etwa 10% (g/g) enthielt.

$C_{17}H_{18}Cl_2N_4O_2$ (381.3) Ber. Äquiv.-Gew. 190.6 Gef. Äquiv.-Gew. 192.1

[5-Brom-2-benzofuranylmethyl]-[4-brom-phenyl]-sulfid (**34d**). — Die Lösung von 4.4 g (80 mMol) KOH in 150 ml Äthanol wurde mit 14.2 g (75 mMol) 4-Brom-thiophenol⁷⁵⁾ versetzt. Zu dieser auf 5° abgekühlten Lösung wurde unter Rühren die Lösung von 18.4 g (75 mMol) **31d** in 450 ml Äthanol gegeben. Der nach 2stdg. Stehenlassen im Eisbad gebildete Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet. Er wog 22.3 g (75%) und schmolz bei 85–88°. Durch zweimaliges Umlösen einer Probe aus Methanol kam man zu **34d**; farblose Nadeln vom Schmp. 89–90°. — DC (Fließmittel B): $R_F = 0.6$.

[5-Cyan-2-benzofuranylmethyl]-[4-cyan-phenyl]-sulfid (**34e**). — Analog dem bei **12b** beschriebenen Verfahren wurden 6 g (15 mMol) **34d** umgesetzt. Das Reaktionsprodukt wurde mit Chloroform ausgeschüttelt, der Chloroformauszug mit Wasser gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der dunkelbraune Rückstand wurde in warmem Toluol gelöst und über eine Al_2O_3 -Säule (6 × 2.5 cm) chromatographiert, wobei mit heißem Toluol eluiert wurde. Nach Eindampfen des Eluats i. Vak. und Umlösen des Rückstands aus Eisessig erhielt man 57.5% d. Th. gelbes Kristallisat vom Schmp. 149–153°. Eine Probe ergab nach weiterem zweimaligem Umlösen aus Eisessig (1.2 g/5 ml) **34e** vom Schmp. 153–155°. — DC (Fließmittel B): $R_F = 0.5$.

$C_{17}H_{10}N_2OS$ (290.3) Ber. C 70.32 H 3.48 Gef. C 70.36 H 3.33

[5-Amidino-2-benzofuranylmethyl]-[4-amidino-phenyl]-sulfid-dihydrochlorid (**34f**). — Wie bei **4c** beschrieben, wurde 1 g (3.5 mMol) **34e** in 7 Tagen zum **34f** entsprechenden Imino-äther-hydrochlorid und in weiteren 10 Tagen zum Diamidin umgesetzt. Dieses wurde von der ammoniakalischen Mutterlauge abgesaugt, mit 2 *n* HCl angeteigt und wieder abgesaugt. Nach Eindampfen der ammoniakalischen Mutterlauge i. Vak. bei 30–40° lag ein blaßgelber Rückstand vor, welcher in gleicher Weise mit 2 *n* HCl behandelt wurde. Beide Produkte wurden zusammen aus 1 *n* HCl umgelöst und ergaben nach der beschriebenen Trocknung⁷⁾ 68% d. Th. farbloses **34f** vom Schmp. 173–177° (Zers.). Die bei 20° gesättigte wäßrige Lösung enthielt 3% (g/g).

$C_{17}H_{18}Cl_2N_4OS$ (397.3) Ber. Äquiv.-Gew. 198.7 Gef. Äquiv.-Gew. 199.5

[5-Cyan-2-benzofuranylmethyl]-[4-cyan-phenyl]-sulfon (**34g**). — Zu der siedenden Lösung von 1.8 g (6.2 mMol) **34e** in 50 ml Eisessig wurden 2 ml (18 mMol) 30proz. Wasserstoffperoxid gegeben. Man ließ 20 Min. unter Rückfluß kochen, saugte das entstandene Kristallisat nach dem Erkalten ab, wusch es mit wenig Eisessig sowie mit Wasser und trocknete es bei

⁷⁵⁾ F. G. Bordwell und H. M. Andersen, J. Amer. chem. Soc. **75**, 6019 (1953).

110°. Man erhielt 1.6 g (80 %) **34g** in blaßgelben Kristallen vom Schmp. 235—237°. Der Schmelzpunkt änderte sich nach Umlösen der Substanz aus Eisessig nicht.

$C_{17}H_{10}N_2O_3S$ (322.3) Ber. C 63.35 H 3.13 Gef. C 63.07 H 3.06

[5-Amidino-2-benzofuranylmethyl]-[4-amidino-phenyl]-sulfon-dihydrochlorid (**34h**). — Nach den Angaben in Lit.⁷⁾ wurden 1.4 g (4.3 mMol) **34g** in 10 Tagen zu dem **34h** entsprechenden Iminoäther-hydrochlorid und in weiteren 7 Tagen zum Diamidin umgesetzt. Dessen Dihydrochlorid wurde durch Umfällen aus wäßriger Lösung mit der etwa 15fachen Menge Aceton gereinigt. Man erhielt 54 % d. Th. **34h** als farbloses Kristallpulver vom Schmp. 299—302° (Zers.), welches bei 20° zu 20 % (g/g) in Wasser löslich war.

$C_{17}H_{18}Cl_2N_4O_3S$ (429.3) Ber. Äquiv.-Gew. 214.6 Gef. Äquiv.-Gew. 215.7

[5-Brom-thionaphthen-2-carbonsäure]-4-cyan-anilid (**35a**). — 5.14 g (20 mMol) 5-Brom-thionaphthen-2-carbonsäure^{25,26)} (**15d**) wurden mit 50 ml frisch destilliertem Thionylchlorid unter Zusatz von 5 Tropfen Dimethylformamid 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt (Feuchtigkeitsausschluß). Das überschüssige Thionylchlorid wurde i. Vak. abdestilliert, der Rückstand in 50 ml Benzol aufgenommen und dieses ebenfalls abdestilliert. Der Rückstand (Substanz **15e**) wurde in 100 ml heißem Benzol gelöst, mit Kohle aufgekocht und filtriert. In diese Lösung ließ man unter Rühren eine Lösung von 2.64 g (20 mMol) 4-Cyan-anilin in 100 ml Benzol einfließen und erhitze 2 Min. zum Sieden. Nach etwa 12 Stdn. wurde der entstandene Niederschlag abgesaugt, mit Benzol gewaschen und bei 100° getrocknet. Man erhielt 5.7 g (77 %) hellgrünes Produkt, welches bei 242—257° (Sintern ab 170°) schmolz. Nach Umlösen aus Chlorbenzol mit Kohle fielen hellgelbe Kristalle (43 %) an, welche bei 241—243° (Sintern ab 230°) schmolzen. Dreimaliges Umlösen einer Probe aus Chlorbenzol (1 g/50 ml) ergab **35a** in farblosen Nadeln vom Schmp. 254.5—257°. — DC (Fließmittel H, aber 19 : 1): $R_F = 0.65$ (gelber Fleck nach Besprühen).

$C_{16}H_9BrN_2OS$ (357.2) Ber. Br 22.4 Gef. Br 22.2

[5-Cyan-thionaphthen-2-carbonsäure]-4-cyan-anilid (**35b**). — Wie bei **5b** beschrieben, wurden 5 g (14 mMol) **35a** umgesetzt. Der aus 2 n HCl kristallisierte, getrocknete Niederschlag wurde in Dimethylformamid gelöst und die Lösung über eine Al_2O_3 -Säule (6 × 5 cm) chromatographiert. Das mit Dimethylformamid erhaltene Eluat wurde mit dem doppelten Volumen 2 n HCl versetzt, der entstandene Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei 100° getrocknet. Man erhielt 90 % d. Th. hellgraues Produkt, welches bei 272—278° (Sintern ab 225°) schmolz. Nach zweimaligem Umlösen aus Äthanol mit Kohle fiel **35b** in farblosen Nadeln vom Schmp. 278.5—281° (nach schwachem Sintern ab 256°) zu 28.5 % d. Th. an. — DC (Fließmittel H, aber 19 : 1): $R_F = 0.6$ (schwach blau fluoreszierend).

[5-Amidino-thionaphthen-2-carbonsäure]-4-amidino-anilid-dihydrochlorid (**35c**). — Nach den Angaben in Lit.⁷⁾ wurden 0.9 g (3 mMol) **35b** in 11 Tagen zu dem **35c** entsprechenden Iminoäther-hydrochlorid umgesetzt, und dieses unverzüglich weiterverarbeitet. Man erhielt 85 % d. Th. farbloses **35c** vom Schmp. 353° (Zers.; nach schwachem Sintern ab 346°). Bei der potentiometrischen Chlorid-Titration wurden 3 Äquivalente $AgNO_3$ verbraucht, wobei 1 Äquivalent wohl der Säureamid-Gruppierung zukam.

$C_{17}H_{17}Cl_2N_5OS$ (410.3) Ber. Cl 17.3 Äquiv.-Gew. 205.1
Gef. 17.3 205.0

5-[2-Amino-4-methyl-6-pyrimidylamino]-2-[4-(2-amino-4-methyl-6-pyrimidylamino)-phenyl]-thionaphthen-dihydrochlorid (**36b**). — Die Lösung von 2 g (6.4 mMol) **36a**-dihydrochlorid⁷⁾, 7.36 g (51.2 mMol) 2-Amino-4-chlor-6-methyl-pyrimidin^{45,76)} in 100 ml Wasser + 10 ml Eisessig und 15 ml konz. Salzsäure wurde 20 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf 50° wurde der Niederschlag abgesaugt, zweimal mit je 10 ml 2 *n* HCl gewaschen und in 200 ml 70proz. Äthanol gelöst. Die mit Kohle aufgekochte Lösung wurde filtriert und mit 20 ml konz. Salzsäure versetzt, wobei ein farbloser Niederschlag entstand, welcher nach dem Erkalten abgesaugt und 24 Stdn. i. Vak. über P₄O₁₀ und KOH bei 20° getrocknet wurde. Man erhielt 3 g (89.5%) **36b** als farbloses, amorphes Pulver vom Schmp. 285° (Zers.; nach Sintern ab 264°).

C₂₄H₂₄Cl₂N₈S (527.5) Ber. Cl 13.5 Äquiv.-Gew. 263.7
Gef. 13.5 262.5

Base von 36b: Die nach dem voranstehenden Verfahren erhaltene, heiß filtrierte äthanolische Lösung von **36b** wurde mit 100 ml konz. Ammoniak-Lösung versetzt. Der Niederschlag wurde abgesaugt und getrocknet. Man erhielt 2.6 g (90%) farbloses, amorphes Pulver vom Schmp. 306–308°. — DC (Fließmittel K): *R_F* = 0.7 (blau fluoreszierend).

C₂₄H₂₂N₈S (454.6) Ber. Äquiv.-Gew. 227.3 Gef. Äquiv.-Gew. 228.6

5-[2-Amino-3.4-dimethyl-3-pyrimidinium-6-ylamino]-2-[4-(2-amino-3.4-dimethyl-3-pyrimidinium-6-ylamino)-phenyl]-thionaphthen-dichlorid (**36c**). — 1 g (3.2 mMol) **36a**-dihydrochlorid⁷⁾ und 1.83 g (6.4 mMol) 2-Amino-4-chlor-1.6-dimethyl-pyrimidiniumjodid⁴⁵⁾ wurden in Wasser suspendiert und 20 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Der heiß abgesaugte Niederschlag wurde dreimal mit je 5 ml Wasser sowie dreimal mit je 10 ml Aceton gewaschen und i. Vak. über P₄O₁₀ und KOH getrocknet. Man erhielt 1.75 g (74%) hellrosafarbenes Produkt (16.4% J und 4.5% Cl), welches ab 272° (Zers.) schmolz. 1 g davon wurde in 200 ml 50proz. wäbrigem Eisessig mit Kohle aufgekocht, die Lösung heiß filtriert und mit 100 ml konz. Salzsäure versetzt. Nach dem Erkalten wurde die Fällung abgesaugt, in 100 ml Aceton suspendiert, wieder abgesaugt und bei 100° getrocknet. Man erhielt 0.7 g **36c** als farbloses, amorphes Pulver, welches ab 271° sinterte und ab 278° (Zers.) schmolz.

C₂₆H₂₈Cl₂N₈S (555.6) Ber. Cl 12.8 Äquiv.-Gew. 277.8
Gef. 13.0 277.5

5-[4-Amidino-phenyl-diazoamino]-2-[4-(4-amidino-phenyl-diazoamino)-phenyl]-thionaphthen-dihydrochlorid (**36d**). — 0.62 g (2 mMol) **36a**-dihydrochlorid⁷⁾ wurden fein verrieben und in 20 ml Wasser + 6 ml konz. Salzsäure in der Siedehitze suspendiert. Die anschließend auf 0° abgekühlte Suspension tetrazotierte man während 1 Stde. unter Rühren durch Zutropfen einer Natriumnitrit-Lösung [0.28 g (4 mMol) NaNO₂/1 ml Wasser]. Es wurde Harnstoff (10 mg) zugegeben und noch 10 Min gerührt. In die klare, rote Tetrazoniumsalz-Lösung goß man die Lösung von 1.7 g (8 mMol) 4-Amino-benzamidin-dihydrochlorid⁷⁷⁾ in 8 ml Wasser und sofort danach 40 ml gesättigte Natriumacetat-Lösung. Die so auf pH 5 eingestellte Lösung wurde zwei Tage im Kühlschrank aufbewahrt. Das ausgefallene Produkt wurde abgesaugt, zweimal mit je 10 ml 15proz. NaCl-Lösung, anschließend mit 50 ml Wasser digeriert, wieder abgesaugt und i. Vak. über P₄O₁₀ sowie KOH getrocknet. Man erhielt 0.5 g

⁷⁶⁾ S. Gabriel und J. Colman, Ber. dtsch. chem. Ges. **32**, 2921 (1899).

⁷⁷⁾ A. P. T. Easson und F. L. Pyman, J. chem. Soc. [London] **1931**, 2991.

rote Charge I vom Schmp. 160° (Zers.). Aus der Mutterlauge fielen nach weiterem zweitägigem Stehenlassen im Kühlschrank 0.1 g rote Charge II vom Schmp. 185° (Zers.).

$C_{28}H_{26}Cl_2N_{10}S$ (605.6) Ber. N_2 (Triazen) ^{6,48)} 9.24 Cl 11.71

Charge I Gef. 8.14 14.15

Charge II Gef. 9.06 11.3

5-Guanidino-2-[4-guanidino-phenyl]-thionaphthen-dihydrochlorid (**36e**). — 3.13 g (10 mMol) **36a**-dihydrochlorid ⁷⁾ wurden mit 2 g (47.5 mMol) Cyanamid gemischt, mit 2 ml Wasser versetzt und 10 Min. erhitzt (Wasserbad). Die olivgrüne Schmelze wurde in 400 ml Wasser gegossen, die Lösung filtriert und mit 200 ml 30proz. Natronlauge versetzt. Das ausgefallene farblose Produkt wurde abgesaugt, mit Wasser neutral gewaschen und noch feucht in 400 ml Wasser suspendiert. Es wurde mit 2 *n* HCl neutralisiert, zum Sieden erhitzt und mit so viel konz. Salzsäure versetzt, daß eine klare Lösung entstand. Deren Filtrat wurde mit 400 ml konz. Salzsäure versetzt und 12 Stdn. im Kühlschrank aufbewahrt. Die abgesaugten, mit 2 *n* HCl sowie mit Äthanol gewaschenen Kristallnadeln von **36e** wogen 2.65 g (66.5%); Schmp. 334° (Zers.; Sintern ab 320°).

$C_{16}H_{18}Cl_2N_6S$ (397.3) Ber. Cl 17.9 Äquiv.-Gew. 198.6

Gef. 17.6 201.1

[5-(2-Imidazoliny)]-2-[4-(2-imidazoliny)-phenyl]-thionaphthen-dihydrochlorid (**36f**). — a) Aus 5-Thioamido-2-[4-thioamido-phenyl]-thionaphthen: In die Suspension von 1 g (3.8 mMol) 5-Cyan-2-[4-cyan-phenyl]-thionaphthen ⁷⁾ in 30 ml Dimethylformamid und 15 ml Piperidin wurde 15 Min. lang Schwefelwasserstoff eingeleitet. Aus der anfangs grünen Lösung fielen Kristalle aus. Nach 12 Stdn. wurde in 100 ml Wasser gegossen und das gelbgrüne Produkt abgesaugt. Das noch feuchte Thioamid wurde in 30 ml 70proz. wäbr. Äthylendiamin suspendiert und 1 Stde. bei 110° unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen auf 40° wurde in 100 ml Wasser gegossen, das gelbliche Produkt abgesaugt, mit Wasser neutral gewaschen und getrocknet. Zur Reinigung wurde in 100 ml Eisessig mit Kohle aufgeköcht. Nach Filtration wurde die blau fluoreszierende Lösung mit 30 ml konz. Salzsäure versetzt und abgekühlt (Eis/NaCl). Das ausgefallene Produkt wurde zweimal aus einer Lösung in 500 ml Wasser mit 75 ml konz. Salzsäure umgefällt. Nach dem Trocknen i. Vak. über P_4O_{10} und KOH bis zur Gewichtskonstanz (24 Stdn. bei 20° und dann bei 100°) wurden 1.05 g (65%) **36f** als farbloses, amorphes Produkt erhalten, welches bis 365° nicht schmolz.

$C_{20}H_{20}Cl_2N_4S$ (419.4) Ber. Cl 16.9 Äquiv.-Gew. 209.7

Gef. 16.7 210.0

b) Aus 5-Äthoxycarbimino-2-[4-äthoxycarbimino-phenyl]-thionaphthen-dihydrochlorid: Der nach Lit. ⁷⁾ bei der Umsetzung von **19d** zu **19e** als Zwischenprodukt erhaltene Iminoäther wurde in 70proz. wäbrigem Äthylendiamin 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wurde der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser neutral gewaschen und, wie unter a) voranstehend beschrieben, gereinigt. — DC (Fließmittel L): $R_F = 0.22$ (blau, nach Besprühen gelb fluoreszierend). — Gef. Äquiv.-Gew. 210.5, Cl 16.8.

6-Amino-2-[4-amino-phenyl]-thionaphthen (**36g**). — 6 g (18.1 mMol) 6-Nitro-2-[4-nitro-phenyl]-thionaphthen-1.1-dioxid ⁷⁸⁾ wurden in 300 ml Eisessig zum Sieden erhitzt und 20 g

⁷⁸⁾ Nach Privatmitteilung von G. Volz erhalten durch Nitrierung von 2-Phenyl-thionaphthen-1.1-dioxid; vgl. O. Dann und P. Nickel, Liebigs Ann. Chem. **667**, 101 (1963).

Zinkstaub sowie 50 ml konz. Salzsäure zugegeben. Nach 20 Min. und nach 40 Min. wurden diese Zugaben wiederholt. Die dunkelrote Lösung färbte sich hellgelb. Sobald im DC (Fließmittel H) kein Ausgangsprodukt ($R_F = 0.25$) mehr nachweisbar war, wurde vom Zinkstaub abgesaugt, das Filtrat mit 300 ml Wasser verdünnt, mit konz. Ammoniak-Lösung alkalisch gemacht, das Rohprodukt abgesaugt und getrocknet.

Dihydrochlorid: Man löste das Rohprodukt von **36g** in 200 ml heißem Äthanol, leitete in die filtrierte Lösung Chlorwasserstoff ein, saugte die Fällung nach dem Erkalten ab und wusch mit Äther nach. Man erhielt 2.5 g (43.5 %) graues, kristallines **36g**-dihydrochlorid.

$C_{14}H_{14}Cl_2N_2S$ (317.3) Ber. Äquiv.-Gew. 158.7 Gef. Äquiv.-Gew. 156.7

N,N-Diacetyl-Derivat: 480 mg (2 mMol) **36g** (Rohprodukt) wurden 5 Min. in 5 ml Acetanhydrid gekocht. Die Lösung wurde in 30 ml Wasser eingegossen, die Fällung abgesaugt, getrocknet und zweimal aus Nitrobenzol umkristallisiert; Schmp. 306–309°. — DC (Fließmittel H, aber 7 : 3): $R_F = 0.3$ (blau fluoreszierend).

$C_{18}H_{16}N_2O_2S$ (324.1) Ber. C 66.60 H 4.90 Gef. C 65.32 H 4.90

6-Guanidino-2-[4-guanidino-phenyl]-thionaphthen-dihydrochlorid (36h). — 1.56 g (5 mMol) **36g**-dihydrochlorid wurden mit 1 ml Wasser befeuchtet, mit 1 g (25 mMol) Cyanamid³⁹⁾ versetzt und im siedenden Wasserbad erwärmt, bis eine klare Schmelze entstanden war. Diese wurde in Wasser gegossen, mit 2 n NaOH alkalisch gemacht, die Fällung abgesaugt und neutral gewaschen. Die Base wurde in 20 ml Wasser heiß gelöst, die Lösung mit Kohle versetzt, filtriert und in der Siedehitze mit 25 ml konz. Salzsäure versetzt. Nach dem Erkalten wurde das Dihydrochlorid abgesaugt, mit Äthanol gewaschen und bei 100° getrocknet. Man erhielt 850 mg (42.7 %) **36h** in grau glänzenden Blättchen.

$C_{16}H_{18}Cl_2N_6S$ (397.3) Ber. Cl 17.6 Äquiv.-Gew. 198.6
Gef. 18.0 199.9

Bis-[guanylhvdrzon]-dihydrochlorid 36i des 6-Formyl-2-[4-formyl-phenyl]-thionaphthens. — Zu einer Lösung von 4.42 g (40 mMol) Aminoguanidin-hydrochlorid in 70 ml Dimethylformamid wurden 1.33 g (5 mMol) 6-Formyl-2-[4-formyl-phenyl]-thionaphthen⁷⁾ gegeben und unter Erwärmen gelöst. Die dunkelgelbe Lösung säuerte man durch Zugabe von 3 Tropfen konz. Salzsäure an, wobei sofort ein Niederschlag ausfiel, welcher nach ca. 12 Std. abgesaugt wurde und noch überschüssiges Aminoguanidin-hydrochlorid enthielt. Zu dessen Entfernung wurde in warmem Methanol suspendiert, 30 Min. gerührt und wieder abgesaugt. Man erhielt 2.17 g (96.3 %) **36i** vom Schmp. 318° (Zers.).

$C_{18}H_{20}Cl_2N_8S$ (451.4) Ber. Cl 15.72 N 24.84 Äquiv.-Gew. 225.7
Gef. 15.50 24.79 228.0

5-[2-Amino-4-methyl-6-pyrimidylamino]-2-[4-(2-amino-4-methyl-6-pyrimidylamino)-phenyl]-benzofuran-dihydrochlorid (37b). — 0.9 g (4 mMol) 5-Amino-2-[4-amino-phenyl]-benzofuran⁷⁹⁾ (**37a**) wurden mit 4.6 g (32.2 mMol) 2-Amino-4-chlor-6-methyl-pyrimidin⁷⁶⁾ in 40 ml Wasser + 10 ml Eisessig und 5 ml konz. Salzsäure unter Rühren und Rückfluß 24 Std. erhitzt. Der heiß abgesaugte, mit 2 n HCl und mit 10 ml Aceton gewaschene Niederschlag

⁷⁹⁾ E. Hieke, Dissertation Univ. Erlangen 1961.

wurde in 100 ml 70proz. Äthanol mit Kohle kurz aufgeköcht und die filtrierte Lösung mit 10 ml konz. Salzsäure versetzt. Das nach dem Erkalten ausgefallene Produkt ergab nach 24stdg. Trocknen i. Vak. über P_4O_{10} und KOH (zuerst bei 20°, dann bei 90°) 1.5 g (73%) **37b** als gelbes Pulver, das bis 360° nicht schmolz. Löslichkeit in Wasser bei 20° etwa 0.1% (g/g).

$C_{24}H_{24}Cl_2N_8O$ (511.4) Ber. Cl 13.8 Äquiv.-Gew. 255.7
Gef. 13.7 256.4

Base: Aus der warmen Lösung des Dihydrochlorids **37b** in Äthanol/Wasser (1:1) wurde mit konz. Ammoniak-Lösung die freie Base ausgefällt, abgesaugt und bei 100° getrocknet; hell-ockerfarbendes Pulver vom Schmp. 302–305° (Zers.). — DC (Fließmittel M): $R_F = 0.6$ (blaugrün fluoreszierend; rötlicher Fleck nach Besprühen).

$C_{24}H_{22}N_8O$ (438.5) Ber. Äquiv.-Gew. 219.2 Gef. Äquiv.-Gew. 220.5

5-[2-Amino-3.4-dimethyl-3-pyrimidinium-2-ylamino]-2-[4-(2-amino-3.4-dimethyl-3-pyrimidinium-2-ylamino)-phenyl]-benzofuran-dichlorid (**37c**). — a) *Dijodid*: 0.45 g (2 mMol) **37a** und 2.3 g (8 mMol) 4-Chlor-2-amino-1.6-dimethyl-pyrimidiniumjodid^{44,45}) wurden in 60 ml Wasser 24 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Die gelbe Suspension wurde heiß abgesaugt, der Rückstand mit Wasser sowie Aceton gewaschen und bei 100°, anschließend i. Vak. über P_4O_{10} und KOH bei 90° getrocknet. Man erhielt 1.3 g (90%) *Dijodid* als gelbes Pulver, das bis 360° nicht schmolz.

$C_{26}H_{28}J_2N_8O$ (722.4) Ber. J 35.1 Äquiv.-Gew. 361.2
Gef. 34.5 356.6

b) *Dichlorid*: Die Lösung von 1.1 g (1.52 mMol) voranstehendem *Dijodid* in einer warmen Mischung von 250 ml Wasser und 40 ml Eisessig wurde filtriert und bei 80° mit 40 ml konz. Salzsäure versetzt. Nach 12stdg. Stehenlassen bei Raumtemperatur wurde der gelbe Niederschlag abgesaugt, mit Wasser sowie mit Aceton gewaschen und 24 Stdn. bei 90° zuerst im Trockenschrank, dann i. Vak. über P_4O_{10} und KOH getrocknet. Man erhielt 0.6 g **37c** als gelbgrünes Pulver vom Schmp. 310–314° (Zers.; Sintern ab 307°). Löslichkeit 1.2% (g/g) in Wasser bei 20°.

$C_{26}H_{28}Cl_2N_8O$ (539.5) Ber. Cl 13.1 Äquiv.-Gew. 269.7
Gef. 13.0 271.4

5-Cyan-2-[4-nitro-phenyl]-benzofuran (**38a**). — 6.4 g (20 mMol) 5-Brom-2-[4-nitro-phenyl]-benzofuran⁸⁰⁾ wurden nach den Angaben in Lit.⁸⁾ (dort unter **3d**) 20 Min. lang umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgte wie bei **5b** beschrieben. Nach Eindampfen des Chloroformauszugs i. Vak. blieb ein gelbbrauner Rückstand, welcher aus 330 ml Eisessig umgelöst wurde und 4.3 g (81.5%) gelbes **38a** vom Schmp. 243–246° erbrachte. Eine Probe ergab nach Umlösen aus Toluol mit Al_2O_3 gelbe Kristalle vom Schmp. 246–248°. — DC (Fließmittel F): $R_F = 0.5$ (gelber Fleck nach Besprühen).

5-Cyan-2-[4-amino-phenyl]-benzofuran (**38b**). — Analog den Angaben in Lit.⁸⁾ (vgl. unter **4b**) wurden aus 7.9 g (30 mMol) **38a** als Rohprodukt 93% d. Th. ockerfarbendes Amin erhalten, welches bei 254–259° schmolz. — DC (Fließmittel G): $R_F = 0.6$ (hellblau fluoreszierend).

⁸⁰⁾ H. Singh und J. Ch. Verma, J. Indian chem. Soc., ind. News Edit. **40**, 31 (1963) [C. A. **59**, 3853 (1963)].

5-Cyan-2-[4-(2-amino-4-methyl-6-pyrimidylamino)-phenyl]-benzofuran-hydrochlorid (38d). 7 g (30 mMol) **38b** und 4.3 g (30 mMol) 4-Chlor-2-amino-6-methyl-pyrimidin⁷⁶⁾ wurden in 80 ml Dimethylformamid und 1 ml konz. Salzsäure 45 Min. unter Rühren auf 110–120° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde das hellgelbe Produkt abgesaugt und mit 5 ml Dimethylformamid sowie mit Aceton gewaschen. Man löste heiß in Äthanol/Wasser (1:1) unter Zusatz von Kohle, saugte über eine vorgewärmte Nutsche ab und versetzte das heiße Filtrat mit 85 ml konz. Salzsäure. Der nach dem Erkalten abgesaugte, neutral gewaschene und bei 100° getrocknete Niederschlag ergab 8.2 g (72.5%) hellgelbe, filzige Nadelchen vom Schmp. 296–306° (Zers.). — DC (Fließmittel M): $R_F = 0.7$ (blaugrün fluoreszierend; rosafarbener Fleck nach Besprühen). Umlösen einer Probe aus Äthanol/Wasser (1:1) ergab **38d** in blaßgelben Nadeln vom Schmp. 303–306° (Zers.).

$C_{20}H_{16}ClN_5O$ (377.9) Ber. Äquiv.-Gew. 377.9 Gef. Äquiv.-Gew. 379.4

5-Cyan-2-[4-(2-amino-3,4-dimethyl-3-pyrimidinium-6-ylamino)-phenyl]-benzofuran-jodid (38f). — Die Lösung von 1.2 g (5 mMol) **38b** und 1.4 g (5 mMol) 4-Chlor-2-amino-1,6-dimethylpyrimidiniumjodid⁴⁵⁾ in 15 ml Dimethylformamid wurde 15 Min. unter Rühren auf 100° erhitzt. Das ausgefallene Produkt wurde nach dem Erkalten abgesaugt, mit Wasser sowie mit Aceton gewaschen und getrocknet. Man erhielt 1.7 g (70.5%) **38f** vom Schmp. 307–309° (Zers.).

$C_{21}H_{18}JN_5O$ (483.3) Ber. J 26.3 Gef. J 25.9

5-Amidino-2-[4-amino-phenyl]-benzofuran-dihydrochlorid (38c). — Nach den Angaben in Lit.⁷⁾ (jedoch mit Glykolmonomethyläther als Lösungsmittel) wurde aus 4.7 g (10 mMol) **38b** nach 10 Tagen der **38c** entsprechende Iminoäther isoliert und sofort weiter umgesetzt. Man erhielt 85% d. Th. hellgelbes, amorphes Produkt vom Schmp. 334–338° (Zers.; Sintern ab 325°). Ein aus filtrierter wäßrig-äthanol. Lösung (1:1) unter Zusatz von konz. Salzsäure mit viel Aceton umgefälltes **38c** schmolz bei 335–339°.

$C_{15}H_{15}Cl_2N_3O$ (324.2) Ber. Cl 21.9 Äquiv.-Gew. 162.1
Gef. 21.3 160.7

5-Amidino-2-[4-(2-amino-4-methyl-6-pyrimidylamino)-phenyl]-benzofuran-dihydrochlorid (38e). — Aus 1.9 g (5 mMol) **38d** wurde nach den Angaben in Lit.⁷⁾ der **38e** entsprechende Iminoäther durch Zentrifugieren isoliert und weiterverarbeitet. Man erhielt nach Umfällen aus der wäßrigen Lösung mit konz. Salzsäure 51% d. Th. **38e** als gelbes Pulver vom Schmp. 320–324° (Zers.). Die bei 20° gesättigte wäßr. Lösung enthielt 0.4% (g/g) **38e**.

$C_{20}H_{20}Cl_2N_6O$ (431.3) Ber. Cl 16.4 Äquiv.-Gew. 215.6
Gef. 16.0 217.4

5-Amidino-2-[4-(2-amino-3,4-dimethyl-3-pyrimidinium-6-ylamino)-phenyl]-benzofuran-chlorid-hydrochlorid (38g). — Wie bei **38e** beschrieben, wurden 2.4 g (5 mMol) **38f** zu **38g** (72%) vom Schmp. 312–315° (Zers.) umgesetzt. Dessen bei 20° gesättigte wäßrige Lösung enthielt 0.8% (g/g).

$C_{21}H_{22}Cl_2N_6O$ (445.4) Ber. Cl 15.9 Äquiv.-Gew. 222.7
Gef. 15.7 223.1

5-Amidino-2-[4-(4-amidino-phenyl-diazoamino)-phenyl]-benzofuran-dihydrochlorid (38h). — Die Suspension von 1.95 g (6 mMol) **38c** in 10 ml Wasser und 1.5 ml konz. Salzsäure wurde,

wie bei **36d** beschrieben, diazotiert und mit 1.26 g (6 mMol) 4-Amino-benzamidin-dihydrochlorid⁷⁷⁾ umgesetzt. Nach der sofortigen Zugabe von 3 ml gesättigter Natriumacetat-Lösung lag der pH-Wert bei 1.8–2.0. Danach gab man noch 4.2 g (72 mMol) Natriumchlorid hinzu und ließ 30 Min. weiterrühren. Nach 2 stdg. Stehenlassen im Eisbad wurde das braune, flockige Produkt abgesaugt, zweimal mit 3 ml 7proz. NaCl-Lösung sowie viermal mit je 3 ml eiskaltem Wasser gewaschen und i. Vak. über P_2O_{10} bei 20° getrocknet. Man erhielt 0.8 g (32%) **38h** als rotbraunes Produkt vom Schmp. 222–224° (Zers.).

$C_{22}H_{21}Cl_2N_7O$ (470.38) Ber. N_2 (Triazen) 5.95 Cl 15.1 Gef. N_2 (Triazen) 5.68 Cl 15.3

5-Amidino-2-[4-(3-amidino-phenyl-diazoamino)-phenyl]-benzofuran-dihydrochlorid (38i). — 1.95 g (6 mMol) **38c** wurden, wie bei **38h** beschrieben, diazotiert und mit 1.26 g (6 mMol) 3-Amino-benzamidin-dihydrochlorid umgesetzt. Das von der Mutterlauge abgesaugte Rohprodukt (1 g) wurde auf der Nutsche mit 10 ml gesättigter, dann 10 ml halbgesättigter NaCl-Lösung sowie mit 3 ml eiskaltem Wasser gewaschen. Die Mutterlauge und die Waschflüssigkeiten wurden vereinigt, mit 1 g NaCl versetzt und 3 Stdn. im Kühlschrank belassen. Dabei wurden als zweite Fraktion 0.9 g (32%) **38i** vom Schmp. 271–280° (Zers. ab 210°) erhalten.

$C_{22}H_{21}Cl_2N_7O$ (470.38) Ber. N_2 (Triazen) 5.95 Gef. N_2 (Triazen) 5.59

5-Nitro-2-[4-pyridyl]-thionaphthen (40a). — 1) *S-[4-Pyridyl-methyl]-thiuroniumchlorid-hydrochlorid (39c):* Die Lösung von 64 g (390 mMol) **39a** in 300 ml Äthanol wurde mit der Lösung von 31.5 g (415 mMol) Thioharnstoff in 300 ml Äthanol versetzt und die Mischung 6 Stdn. unter Rühren und Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wurde die entstandene Fällung abgesaugt, mit 100 ml Äthanol gewaschen und getrocknet. Man erhielt 89.5 g (95%) farbloses, kristallines **39c** vom Schmp. 218° (Zers.).

2) *Umsetzung von 39c zu 40a:* Zur Lösung von 14.4 g (60 mMol) **39c** in 30 ml Wasser wurde die Lösung von 11.2 g (60 mMol) 2-Chlor-5-nitro-benzaldehyd in 100 ml Methanol gegeben und unter Stickstoff auf 50° erwärmt. Dazu tropfte man während 5 Min. unter Rühren 10 ml einer Lösung von 5.1 g (120 mMol) NaOH in 20 ml Wasser, nach 30 Min. die restlichen 10 ml im Verlauf von 1 Stde. und hielt die Mischung noch 3 Stdn. bei 50°. Nach dem Erkalten wurde abgesaugt, der Niederschlag mit 65proz. wäßrigem Methanol gewaschen und bei 100° getrocknet. Man erhielt 9.4 g (61%) hellbraunes **40a** vom Schmp. 187–191°. Eine Analysenprobe wurde aus Methanol mit Kohle umgelöst und durch Zugabe von konz. Ammoniak-Lösung gefällt; Schmp. 189–191°. — DC (Fließmittel K): $R_F = 0.7$ (dunkler Fleck nach Besprühen).

$C_{13}H_8N_2O_2S$ (256.3) Ber. Äquiv.-Gew. 256.3 Gef. Äquiv.-Gew. 253.4

Hydrochlorid: Aus der heiß bereiteten, filtrierten Lösung von **40a** in 5 n HCl fielen beim Erkalten gelbe Nadeln vom Schmp. 286–291° (Zers.) aus.

$C_{13}H_9ClN_2O_2S$ (292.8) Ber. Cl 12.1 Äquiv.-Gew. 292.8 Gef. Cl 12.3 Äquiv.-Gew. 289.5

4-Mercaptomethyl-pyridin (39d). — a) *Über 39c:* 7.2 g (30 mMol) **39c** in 10 ml Wasser wurden mit 2.55 g (60 mMol) NaOH in 5 ml Wasser versetzt; die Mischung wurde 90 Min. unter Stickstoff gekocht. Die kalte, mit 2 n Essigsäure auf pH 6 eingestellte Lösung ließ sich mit einer Mischung von Chloroform/Benzol/Äther (1:1:1) extrahieren. Beim Abdampfen i. Vak. blieben 2 g (53%) **39d** als rotes Öl zurück.

b) *Über 39b*: Die Mischung aus 3 g (20 mMol) 4-Chlormethyl-pyridin-hydrochlorid⁸¹⁾ (**39a**) in 40 ml Äthanol und 5 g (20 mMol) $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$ in 10 ml Wasser wurde 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wurde Dioxan (90 ml) zugesetzt und die farblose Fällung des *Bunte-Salzes* **39b** abgesaugt. Dessen Lösung in 60 ml Äthanol wurde nach Zusatz von 40 ml konz. Salzsäure 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Beim Eindampfen der tiefroten Lösung i. Vak. blieb **39d**-hydrochlorid als rotes Öl zurück.

5-Amino-2-[4-pyridyl]-thionaphthen (40b). — Wie bei **27b** beschrieben, wurden 10 g (39 mMol) **40a** in 100 ml Eisessig mit 27 g (120 mMol) $\text{SnCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ in 100 ml konz. Salzsäure bei Siedehitze reduziert. Man erhielt 8.5 g (96.5%) gelbes **40b** vom Schmp. 141–146° (Zers.).

Hydrochlorid: Die heiße Lösung von **40b** in 2 n HCl (1 g/20 ml) wurde mit Kohle versetzt, filtriert und nach Zugabe des halben Volumens konz. Salzsäure mit der 10fachen Menge Aceton versetzt. Das ausgefällte, mit Aceton gewaschene und bei 100° getrocknete, hellbraune **40b**-hydrochlorid schmolz bei 252° (Zers.). — DC (Fließmittel N): $R_F = 0.6$ (gelb fluoreszierend; gelber Fleck mit 4-Dimethylamino-benzaldehyd).

$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{S}$ (299.2)	Ber. Cl 23.7	Äquiv.-Gew. 149.6
	Gef. 24.0	152.5

N-Acetyl-Derivat: Durch 30 min. Kochen einer Probe von **40b** in Acetanhydrid, Eingießen in Wasser und Neutralisation mit konz. Ammoniak-Lösung wurde ein amorphes Produkt erhalten, welches nach Umlösen aus 20proz. wäbr. Äthanol in hellgrünen Nadeln vom Schmp. 195–197° zu 84.5% d. Th. anfiel. — DC (Fließmittel K): $R_F = 0.73$ (gelbgrün fluoreszierend).

$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}$ (268.3)	Ber. Äquiv.-Gew. 268.3	Gef. Äquiv.-Gew. 261.5
---	------------------------	------------------------

5-Brom-2-[4-pyridyl]-thionaphthen (40c). — Nach den Angaben in Lit.⁷⁾ (dort unter **19c**) wurden 7.5 g (33 mMol) **40b** umgesetzt. Das nach Zugabe der Kupfer(I)-bromid-Lösung beim Erwärmen (10 Min.) ausgefallene Reaktionsprodukt wurde in heißem Wasser gelöst und nach Filtration mit konz. Ammoniak-Lösung ausgefällt. Man erhielt 61% d. Th. farbloses **40c** vom Schmp. 99–102° (Sintern ab 95°). Eine Probe wurde in Äthanol. Lösung über eine Säule (5 × 2.5 cm) mit saurem Al_2O_3 chromatographiert und ergab reines **40c** vom Schmp. 99–102°. — DC (Fließmittel N): $R_F = 0.85$ (hellblau fluoreszierend; dunkler Fleck nach Besprühen).

Hydrochlorid: Eine Probe von **40c** wurde in der Siedehitze in 2 n HCl gelöst. Beim Erkalten fielen aus der filtrierten Lösung feine, farblose Nadeln des **40c**-hydrochlorids vom Schmp. 263–266° in einer Ausbeute von 89% d. Th.

$\text{C}_{13}\text{H}_9\text{BrClNS}$ (326.7)	Ber. Cl 10.9	Äquiv.-Gew. 326.7
	Gef. 10.7	330.8

5-Cyan-2-[4-pyridyl]-thionaphthen (40d). — 4.52 g (20 mMol) fein verriebenes **40b** wurde in einer Mischung von 8 ml konz. Schwefelsäure und 50 ml Wasser 1 Stde. bei Raumtemperatur gerührt. Sodann wurde auf 0° abgekühlt und innerhalb 1 Stde. die Lösung von 1.5 g (21.8 mMol) NaNO_2 in 2 ml Wasser zugetropft. Der Überschuß an Nitrit wurde mit etwa 500 mg Harnstoff

⁸¹⁾ T. Naito und K. Ueno, J. pharmac. Soc. Japan [Yakugakuzasshi] **79**, 1277 (1959) [C. A. **54**, 4566 (1960)].

entfernt. Die Suspension des Diazoniumsalzes wurde unter Rühren in eine auf 5° abgekühlte Lösung von 7.6 g (85 mMol) Kupfer(I)-cyanid und 11.5 g (230 mMol) Natriumcyanid in 60 ml Wasser gegossen. Man erhitzte 10 Min. (siedendes Wasserbad), wobei sich unter Entwicklung von Stickstoff und Blausäure das Reaktionsprodukt abschied. Der Niederschlag enthielt Kupfer komplex gebunden. Er wurde deshalb in 100 ml konz. Salzsäure unter gelindem Erwärmen gelöst und mit 200 ml konz. Ammoniak-Lösung in 500 ml Wasser wieder ausgefällt. Nach Waschen des abgesaugten Niederschlags mit 2 *n* NH₃-Lösung, bis das Filtrat farblos war, wurde mit Wasser neutral gewaschen und bei 100° getrocknet. Das hellbraune Produkt wurde in Chloroform gelöst, die Lösung über eine Al₂O₃-Säule (8 × 2.5 cm) chromatographiert und eingedampft. Der Rückstand kristallisierte aus Äthanol in farblosen Nadeln. Ausbeute 1.6 g (34%); Schmp. 194–196°. Eine zweimal aus Äthanol umgelöste Analysenprobe schmolz bei 195–197°. — DC (Fließmittel K): *R_F* = 0.8 (dunkler Fleck nach Besprühen).

C₁₄H₈N₂S (236.3) Ber. Äquiv.-Gew. 236.3 Gef. Äquiv.-Gew. 239.8

5-Amidino-2-[4-pyridyl]-thionaphthen-dihydrochlorid (40e). — Wie bei **4c** beschrieben, wurde 1 g (4.25 mMol) **4d** umgesetzt. Der Abdampfrückstand wurde in 2 *n* HCl gelöst und nach Zugabe des halben Volumens konz. Salzsäure mit dem 10fachen Volumen Aceton ausgefällt. Man erhielt 81 % d. Th. farbloses, stark hygroskopisches **40e** vom Schmp. 340° (Zers.).

C₁₄H₁₃Cl₂N₂S (326.3) Ber. Cl 21.7 Äquiv.-Gew. 163.1

Gef. 22.1 165.0

5-Amino-2-[1-methyl-1-pyridinium-4-yl]-thionaphthen-jodid (41a). — 1 g (4.4 mMol) **40b** wurde in 50 ml Aceton gelöst und mit 1 ml Methyljodid versetzt. Nach 2 Tagen wurde i. Vak. eingedampft. Man erhielt 0.6 g **41a** vom Schmp. 221° (Zers.).

5-[2-Amino-3,4-dimethyl-3-pyrimidinium-6-ylamino]-2-[1-methyl-1-pyridinium-4-yl]-thionaphthen-dichlorid (41b). — 1.62 g (4.4 mMol) **41a** und 1.26 g (4.4 mMol) 2-Amino-4-chlor-1,6-dimethyl-pyrimidinium-jodid⁴⁵⁾ wurden in 50 ml Wasser mit 10 ml konz. Salzsäure 20 Stdn. zum Sieden erhitzt. Man ließ 12 Stdn. bei Raumtemperatur stehen, saugte die Fällung ab, löste sie in 50 ml Wasser, versetzte in der Siedehitze mit Kohle und fällte aus dem Filtrat **41b** mit 500 ml Aceton aus. Man erhielt 1 g gelbes Produkt vom Schmp. 233–236° (Zers.).

C₂₀H₂₁Cl₂N₅S (434.4) Ber. Cl 16.32 Äquiv.-Gew. 217.2

Gef. 15.86 220

5-Cyan-2-[1-methyl-1-pyridinium-4-yl]-thionaphthen-jodid (41c). — Die Mischung von 0.9 g (3.8 mMol) **40d** in 40 ml Aceton und 1 ml (16 mMol) Methyljodid blieb 2 Tage bei Raumtemperatur stehen. Das ausgefallene, abgesaugte, orangegelbe Kristallpulver ergab 1.2 g (83%) **41c** vom Schmp. 253° (Zers.; Sintern ab 248°). Beim Einengen der Mutterlauge konnten weitere 150 mg (10.5%) gewonnen werden.

C₁₅H₁₁JN₂S (378.3) Ber. J 33.5 Äquiv.-Gew. 378.4

Gef. 33.5 385.6