

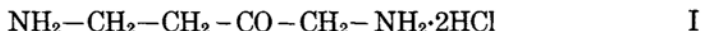
SYNTHESE VON IMIDAZOLDERIVATEN AUS α -AMINOSÄUREN. IV. EINE NEUE SYNTHESE VON HISTAMIN.

Von Shiro AKABORI und Shinji NUMANO.

Eingegangen am 4. November 1935. Ausgegeben am 28. März 1936.

Die Synthese von Histamin wurde, wie in der ersten Mitteilung beschrieben ist, zuerst von Windaus und Vogt⁽¹⁾ durch Überführung von Imidazolypropionsäure in Histamin durch Curtiusche Reaktion ausgeführt. Später ging Pyman⁽²⁾ von Diaminoaceton aus und stellte es über viele Stufen dar. Koessler und Hanke⁽³⁾ wiederholten die Pymansche Methode und verbesserten dabei das Verfahren.

Obgleich Histamin verschiedene ausgesprochene physiologische Wirkungen auf Tiere hat und physiologisch wie pharmakologisch eine äusserst wichtige Verbindung ist⁽⁴⁾, hat man wohl doch keine anderen Aufbauverfahren, als den oben genannten. Es gibt zwar Wege zur Darstellung des Histamins, entweder durch Entcarboxylieren von Histidin⁽⁵⁾ oder durch Reduktion von Imidazolyacetonitril, das man durch Oxydation von Histidin mit Toluolsulfonsäure-chloramid⁽⁶⁾ gewinnt, sie benutzten aber Histidin als Ausgangsmaterial, sodass man beide Verfahren als richtigen Aufbauverfahren nicht bezeichnen kann. Kürzlich zeigte auch Pyman⁽⁷⁾, dass man Histamin leicht erhalten kann, wenn man Natriumrhodanid auf Diamino-ketobutan-hydrochlorid (I) einwirken lässt und das so erhaltene 2-Mercapto-histamin (III) mit Ferrichlorid oxydiert.



Dies kann man auch jedoch nicht als Aufbaumethode von Histamin ansehen, denn die Verbindung I wird durch Zersetzung des Histamins gewonnen. Pucher und Johnson⁽⁸⁾ versuchten zwar aus Diäthoxy-acetessigester Histamin zu gewinnen, es gelang ihnen aber nicht. Akabori und Kaneko (III. Mitt.)⁽⁹⁾

(1) *Ber.*, **40** (1907), 3691.

(2) *J. Chem. Soc.*, **99** (1911), 669.

(3) *J. Am. Chem. Soc.*, **40** (1918), 1761.

(4) S. Feldberg u. Schiff, „Histamin“, Berlin (1930).

(5) Ewins u. Pyman, *J. Chem. Soc.*, **99** (1911), 339. Ackermann, *Z. physiol. Chem.*, **65** (1910), 504.

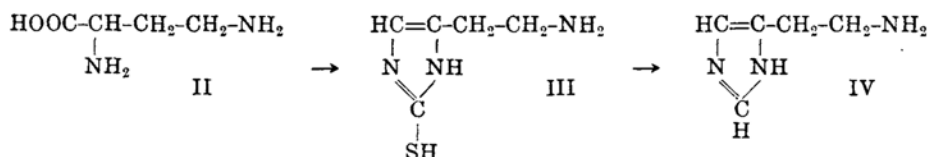
(6) Dakin, *Biochem. J.*, **10** (1916), 319; *Chem. Zentr.*, **87** (1916), II, 1142.

(7) *J. Chem. Soc.*, **1930**, 98.

(8) *J. Am. Chem. Soc.*, **44** (1922), 817.

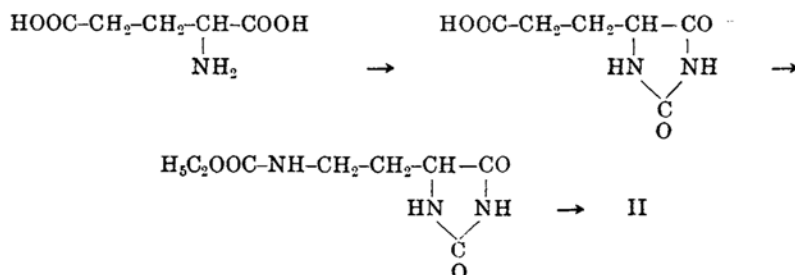
(9) Sieh. vorangehende Mitteilung.

haben das neue Verfahren auf Arginin und Lysin angewandt und zwei höhere Homologe des Histamins erhalten. Wir haben nun auf folgende Weise aus α,γ -Diaminobuttersäure (II) Histamin dargestellt.



α,γ -Diaminobuttersäure (II) wurde zuerst von E. Fischer⁽¹⁰⁾ gewonnen. Karrer und Widmer⁽¹¹⁾ gewannen *d*- α,γ -Diaminobuttersäure durch Anwendung Hoffmannschen Abbaus auf *d*-Glutamin, die Ausbeute war aber sehr schlecht.

Wir haben anfangs nach der Methode von E. Fischer *dl*- α,γ -Diaminobuttersäure synthetisch dargestellt. Da dieser Vorgang aber zu stufenartig war und die Versuche viele Schwierigkeiten machten, so sind wir von Glutaminsäure ausgegangen, indem wir dieselbe auf Dakinsche Weise⁽¹²⁾ Hydantoinpropionsäure verwandelten und durch Anwendung Curtiusschen Abbau auf diese Säure *dl*- α,γ -Diaminobuttersäure darstellten.



Diese Methode hat auch eine nicht so gute Ausbeute, aber da man Glutaminsäure leicht erhalten kann, so ist sie als einer Laboratoriumsmethode sehr bequem. Die so erhaltene Diaminobuttersäure wurde in Äthylester verwandelt und nach der in III. Mitt. erwähnten Methode 2-Mercapto-histamin synthetisch gewonnen. Obgleich die Ausbeute hierbei sehr schlecht ist, haben wir doch Hoffnung auf bessere Ausbeute, wenn die experimentellen Bedingungen verbessert werden. 2-Mercaptohistamin kann man nach Pyman⁽¹³⁾ mit Eisenchlorid quantitativ in Histamin (IV) verwandelt werden.

(10) *Ber.*, **34** (1901), 2900.

(11) *Helv. Chim. Acta*, **9** (1926), 301.

(12) *Am. Chem. J.*, **44** (1910), 58.

(13) *J. Chem. Soc.*, **1930**, 100.

Beschreibung der Versuche.

Hydantoinpropionsäure-äthylester. Werden 17.2 g. *dl*-Hydantoinpropionsäure (Schmp. 167–168.5°) in 60 c.c. absolutem Alkohol suspendiert, 10 g. trockener Chlorwasserstoff absorbiert und dann auf dem Wasserbad erhitzt, so löst sich die Säure allmählich auf. Nachdem sie sich gänzlich gelöst hat, wird sie weiter kurze Zeit gekocht, nach Zusatz von 40 c.c. Benzol destilliert, bis zum Sirup konzentriert und dann über Schwefelsäure unter vermindertem Druck getrocknet. Wird der Rückstand in heissem Benzol aufgenommen, der grösste Teil von Benzol abdestilliert und stehen gelassen, so scheiden sich Kristalle aus. Ausbeute 19.5 g. Aus Benzol umkristallisiert, so erfolgt Ausscheidung weisser Kristallen in Täfelchen. Schmp. 78–82°. (Gef.: N, 14.30. Ber. für $C_8H_{12}O_4N_2$: N, 14.00%.)

Hydantoinpropionsäure-hydrazid. Werden 5 g. obigen Esters und 1.4 g. Hydrazinhydrat in 5 c.c. absolutem Alkohol gelöst und gekocht, so beginnen sich nach kurzer Zeit Kristalle auszuschcheiden. Nach 10 stündigem Kochen giesst man das ganze in eine Schale über, bewahrt es im Vakuumexsikkator auf und entfernt Alkohol und das überschüssige Hydrazinhydrat. Kristallisiert man einmal aus Wasser um, so erfolgen 3.3 g. Hydrazid vom Schmp. 164–167°. Ausbeute 71% der Theorie. Wird noch einmal aus Wasser umkristallisiert, so bekommt man das Produkt vom Schmp. 169–171°. (Gef.: N, 29.50. Ber. für $C_6H_{10}O_3N_4$: N, 30.11%.)

Hydantoinpropionsäure-azid. 3.7 g. obigen Hydrazids werden in 20 c.c. 2 N Salzsäure gelöst, durch Kältemischung gegen -10° abgekühlt und unter Rühren eine Lösung von 1.6 g. Natriumnitrit in 10 c.c. Wasser hineingetröpfelt. Während des Tröpfelns scheidet sich Azid in sandigen Kristallen aus. Nach beendeter Reaktion wäscht man mit ein wenig Wasser und trocknet unter vermindertem Druck über Schwefelsäure. Ausbeute 3.5 g., 89% der Theorie. Diese Substanz zersetzt sich bei 69–70° und schäumt plötzlich auf, wenn man sie auf konzentrierte Schwefelsäure fallen lässt. Da die Umkristallisierung schwer ist, wird das Azid sofort analysiert. (Gef.: N, 32.44. Ber. für $C_6H_7O_3N_5$: N, 35.53%.)

Hydantoinäthyl-carbaminsäure-äthylester (V). Werden 3.5 g. obigen Azids mit 12 c.c. absolutem Alkohol auf 40–60° erhitzt, so entwickelt sich das Gas lebhaft. Wird nach Aufhören der Gasentwicklung 1/2 Stunde gekocht, Alkohol destilliert und unter vermindertem Druck über Schwefelsäure getrocknet, so gewinnt man 3.4 g. Kristallmasse. Schmp. 82–88°. Sie ist in Wasser und Alkohol leicht löslich und in Benzol unlöslich. Da sie mit einer zähen Substanz vermischt und schwer umkristallisierbar ist, so führten wir sogleich folgenden Versuch aus.

α,γ -Diaminobuttersäure-dichlorhydrat. Wird obiges unreines Urethan sogleich mit 110 c.c. Wasser und 58 g. kristallinen Bariumhydroxyd 8 Stunden lang gekocht, dann durch Zusatz von Wasser auf 600 c.c. verdünnt, Kohlensäure eingeleitet, Bariumcarbonat abfiltriert, das Filtrat durch Abdampfen konzentriert, unter Zusatz von wenig Schwefelsäure Barium vollständig entfernt und dann auf dem Wasserbad zur Trockne eingedampft, so bleibt zähe harzige Diaminobuttersäure zurück. Wird dieselbe in 5 c.c. konzentrierter Salzsäure gelöst und wieder konzentriert, so scheiden sich Kristalle von Diaminobuttersäure-dichlorhydrat aus. Nach Zusatz von 30 c.c. absolutem Alkohol werden die Kristalle abfiltriert. Ausbeute 1.15 g. Zersetzungspunkt 202–204°. Das aus Essigsäure, die ein wenig Salzsäure enthält, umkristallisierte Produkt hat den Zersetzungspunkt 206.3°, der mit dem des nach der Fischerschen Methode synthetisch dargestellten Produkts übereinstimmt. (Gef.: N, 14.86. Ber. für $C_4H_{10}O_2N_2 \cdot 2HCl$: N, 14.67%.)

α,γ -Diaminobuttersäure-äthylester-dichlorhydrat. Werden 5.7 g. α,γ -Diaminobuttersäure-dichlorhydrat mit 285 c.c. absolutem Alkohol, der etwa 7% Salzsäure enthält, auf dem Wasserbad gekocht, so lösen die Kristalle langsam auf. Werden diese 8 Stundenlang gekocht, unter Zusatz von 100 c.c. Benzol destilliert und schliesslich unter vermindertem Druck zum Sirup konzentriert, so erstarrt das Produkt zu einer kristallinischen Masse. Wird es aus einer Mischung von absolutem Alkohol und Benzol umkristallisiert, so erfolgen 4.7 g. Kristalle von Schmp. 173–175° (unter Aufschäumen), die in Wasser und Alkohol leicht löslich und hygroskopisch sind. (Gef. : N, 12.62. Ber. für $C_6H_{14}O_3N_2 \cdot 2HCl$: N, 12.79%.)

2-Mercapto-histamin (III). 4.6 g. obigen α,γ -Diaminobuttersäure-äthylester-dichlorhydrats werden in einer Mischung von 10 c.c. Alkohol, 30 c.c. Wasser und 10 c.c. 5 N Salzsäure gelöst, durch Kältemischung gegen –10° abgekühlt, durch 100 g. 2.3% Natriumamalgam und zur dessen Neutralisierung erforderliche Menge von 5 N Salzsäure in üblicher Weise reduziert. Nach der beendeten Reaktion wird wiederum 4 c.c. 5 N Salzsäure zugesetzt, längere Zeit stehen lassen, von Quecksilber getrennt, das Filtrat unter vermindertem Druck auf etwa 40 c.c. konzentriert, eine Lösung von 5.5 g. Ammoniumrhodanid in ein wenig Wasser zugesetzt und auf dem Wasserbad bis zu fast vollständigen Trocknen verdampft. Werden zu diesen Rückstand 70 c.c. 95% Alkohol zugesetzt, wird dann etwas erwärmt, unlösliche Substanz abfiltriert, aus dem Filtrat Alkohol abdestilliert, der Rückstand in ein wenig Wasser gelöst und 400 c.c. der bei 40° gesättigten wässrigen Quecksilber-chlorid Lösung zugesetzt, so scheidet sich ein weisser harziger Niederschlag aus. Dieser Niederschlag verwandelt sich beim Stehen allmählich in eine kristallinische Masse. Sie wird in 100 c.c. 1 N Salzsäure gelöst, durch Einleitung von Schwefelwasserstoff zersetzt und nach Abfiltrieren von Quecksilbersulfid auf dem Wasserbad zur Trockne eingedampft. Wird der Rückstand in möglichst wenig Wasser gelöst und durch Zusatz von Alkohol ausscheiden lassen, so erfolgen 0.6 g. Kristalle, die bis auf einen geringen Teil bei 245–249° schmelzen. Da die Kristalle noch ein wenig anorganische Substanz zu enthalten scheinen, so werden sie wieder in Wasser gelöst, mit Quecksilberchlorid wiederum gefallen, mit Schwefelwasserstoff zersetzt und nach Abfiltrieren von Quecksilbersulfid das Filtrat zur Trockne eingedampft. Dann wird der Rückstand aus 80% Essigsäure umkristallisiert. Schmp. 245.5–247°. Die Analysenwerte stimmen gut mit den des Mercapto-histamin-chlorhydrat überein. Ausbeute an reinem Produkt 0.25 g. (Gef. : C, 33.76; H, 5.40; S, 17.30. Ber. für $C_5H_9N_3S \cdot HCl$: C, 33.40; H, 5.61; S, 17.85%.)

Mercapto-histamin-pikrat. Schmp. 220–222°. Nach Pyman 225° (korr.).

Histamin (IV). Werden 0.107 g. 2-Mercapto-histamin-chlorhydrat in 2 c.c. Wasser gelöst, dazu eine Lösung von 1 g. Eisenchlorid ($FeCl_3 \cdot 6H_2O$) in 15 c.c. Wasser hinzugesetzt, auf dem Wasserbad 1 Stunde erhitzt und eine Lösung von 0.3 g. Pikrinsäure in 10 c.c. heissen Wasser dazugesetzt, so scheiden sich gelbe Kristalle aus. Ausbeute 0.33 g., 97% der Theorie. Schmp. 231–234°. Aus Wasser einmal umkristallisiert, erhält man 0.3 g. vom Schmp. 233–235° (unter Zersetzung).

Beim Mischen mit dem aus Imidazoyl-propionsäure dargestellten Histamin-dipikrat, (von Schmp. 235–237°) zeigt sich ein Schmp. von 233–235°. (Gef. : C, 36.23; H, 2.28; N, 21.71. Ber. für $C_5H_9N_3 \cdot 2C_6H_3O_7N_3$: C, 35.84; H, 2.66; N, 22.15%.)

*Chemisches Institut der Kaiserlichen Universität,
Sendai, Japan.*
