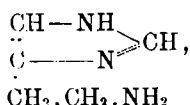


229. A. Windaus und H. Opitz: Synthese einiger Imidazol-Derivate.

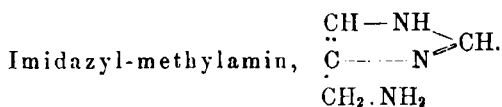
[Aus der Medizin. Abteilung des Universitätslaboratoriums Freiburg i. B.]
(Eingegangen am 13. Juni 1911.)

Vor einigen Jahren haben Windaus und Vogt¹⁾ die Synthese des β -Imidazol-äthylamins,



beschrieben; die damals ausgesprochene Vermutung²⁾, daß diese Verbindung biochemisches Interesse besitzen dürfte, hat sich über Erwarten bestätigt. Zunächst hat Ackermann³⁾ beobachtet, daß das Imidazol-äthylamin aus dem Histidin unter dem Einfluß von Fäulnisbakterien entsteht und sich demgemäß auch aus Eiweißfäulnis-Gemischen isolieren läßt⁴⁾. Auch in der frischen Dünndarm-Schleimhaut ist es vorhanden⁵⁾. Besonders interessant ist schließlich die Entdeckung von Barger und Dale⁶⁾, daß das Imidazol-äthylamin in Mutterkorn-Präparaten vorkommt und für die Wirksamkeit der Droge von Bedeutung ist, da es Kontraktionen der Uterus-Muskulatur hervorruft. Auf eine ausführliche Untersuchung über die verschiedenen pharmakologischen Wirkungen des β -Imidazol-äthylamins sei nur hingewiesen⁷⁾.

Diese Tatsachen haben uns veranlaßt, der Chemie der Imidazole aufs neue unser Interesse zuzuwenden. Wir wollen einige Homologe und Derivate des Imidazol-äthylamins darstellen und einer physiologischen Prüfung unterziehen lassen.



Zur Darstellung dieser Base haben wir die Carboxylgruppe der Imidazol-essigsäure⁸⁾ nach der Methode von Curtius durch die Amino-

¹⁾ B. **40**, 3691 [1907].

²⁾ W. Vogt, Synthesen in der Imidazolreihe. Inauguraldissertation, Freiburg i. B. 1908, S. 17.

³⁾ H. **65**, 504 [1910].

⁴⁾ Kiyohisa Yoshimura, Bio. Z. **28**, 18 [1910].

⁵⁾ Barger und Dale, Journal of Physiology **41**, 499 [1911].

⁶⁾ Zentralblatt f. Physiologie **24**, 885 [1910] und Soc. **97**, 2592 [1910].

⁷⁾ Dale und Laidlow, Journal of Physiology **41**, 318 [1910].

⁸⁾ Knoop, B. Ph. P. **10**, 118 [1907].

gruppe ersetzt. Unser Ausgangsmaterial, der Imidazyl-essigsäureester, ist nach Abschluß unserer Arbeit von F. Pyman ¹⁾ beschrieben worden.

4 g Imidazyl-essigester wurden mit 30 ccm absolutem Alkohol und 6 ccm 50-prozentiger Hydrazinhydratlösung 6 Stunden unter Rückfluß erwärmt, dann wurde die Lösung im Vakuum vollkommen eingetrocknet und der feste Rückstand aus absolutem Alkohol umkrystallisiert.

Das Hydrazid bildet büschelförmig angeordnete Nadeln, die bei 189° unter Zersetzung schmelzen. Es ist leicht löslich in Wasser und in Methylalkohol, schwer löslich in kaltem, absolutem Alkohol, unlöslich in Äther. Die Ausbeute beträgt über 80 %.

0.1580 g Sbst.: 0.2494 g CO₂, 0.0800 g H₂O. — 0.0878 g Sbst.: 31.2 ccm N (19°, 737 mm).

C₅H₈ON₄. Ber. C 42.80, H 5.71, N 40.06.

Gef. » 43.05, » 5.66, » 40.28.

Charakteristisch ist das Dichlorhydrat des Hydrazids, das in Alkohol fast unlöslich ist und in Prismen vom Schmp. 230° krystallisiert.

3.5 g Dichlorhydrat wurden in der Kälte mit 40 ccm absolutem Alkohol und 2.8 g Amylnitrit versetzt und dann 5 Stunden unter Rückfluß gekocht; das hierbei gebildete Urethan wurde nach dem Verdampfen des Alkohols mit 30 ccm konzentrierter Salzsäure verseift und in das Imidazyl-methylamin-Chlorhydrat übergeführt. Letzteres hinterbleibt beim Eindampfen der Salzsäure als fast farblose, feste Krystallmasse und wird durch Umkrystallisieren aus Methylalkohol-Äther vollständig gereinigt. Ausbeute nur 35 %.

Das Imidazyl-methylamin-Chlorhydrat ist sehr leicht löslich in Wasser, löslich in Methylalkohol, schwer löslich in Äthylalkohol, fast unlöslich in Aceton, unlöslich in Äther. Es krystallisiert in langen, dünnen Prismen, die beim Erhitzen im Schmelzpunktsröhrchen von 236° an zusammensintern.

0.1610 g Sbst.: 0.2702 g AgCl.

C₄H₇N₃, 2 HCl. Ber. Cl 41.68. Gef. Cl 41.50.

Chloroplatinat. 0.5 g Imidazyl-methylamin-Chlorhydrat wurden in wenig Wasser gelöst und mit einer konzentrierten Lösung von Platinchlorid-chlorwasserstoffsäure in geringem Überschuß versetzt. Durch Zusatz von absolutem Alkohol wird die Abscheidung des Chloroplatinats befördert. Es krystallisiert in derben, rhombischen Tafeln und färbt sich beim Erhitzen dunkel, ohne zu schmelzen; bei 288° ist die Masse schwarz geworden. Es ist schwer löslich in kaltem Wasser, unlöslich in kaltem, absolutem Alkohol.

¹⁾ Soc. 99, 681 [1911].

0.2011 g Sbst.: 0.0773 g Pt.

$C_4H_9N_3Cl_6Pt$. Ber. Pt 38.47. Gef. Pt 38.44.

Pikrat. Zur Darstellung dieses Salzes wurden 0.5 g Imidazyl-methylamin-Chlorhydrat mit einer kalt gesättigten Lösung von Pikrinsäure in geringem Überschuß versetzt. Das ausgefällte Dipikrat ist schwer löslich in kaltem Wasser und Alkohol. Zur vollständigen Reinigung wurde es aus heißem Wasser umkrystallisiert und so in tiefgelben, stark glänzenden, sechseitigen Blättchen erhalten, die bei 209° schmolzen.

0.1548 g Sbst.: 0.1952 g CO_2 , 0.0355 g H_2O . — 0.1041 g Sbst.: 19.7 ccm N (13° , 760 mm).

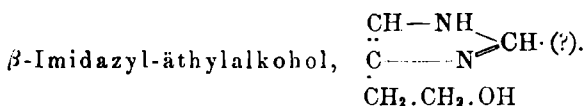
$C_{16}H_{13}O_{14}N_9$. Ber. C 34.58, H 2.36, N 22.71.

Gef. » 34.39, » 2.57, » 22.38.

Pikrolonat. Dieses Salz wurde ganz in der entsprechenden Weise bereitet und gereinigt wie das Pikrat. Es bildet lange, gelbe, büschelförmig angeordnete Nadeln, ist selbst in kochendem Wasser schwer löslich und schmilzt unter Zersetzung bei 273° .

0.1489 g Sbst.: 30.6 ccm N (13° , 760 mm).

$C_{21}H_{23}O_{10}N_{11}$. Ber. N 24.64. Gef. N 24.30.



Diesen Alkohol haben wir schon vor längerer Zeit dargestellt, und zwar durch Einwirkung von Bariumnitrit auf synthetisches Imidazyl-äthylamin-Chlorhydrat. Das Produkt besitzt biochemisches Interesse, da es vermutlich¹⁾ identisch sein wird mit der Verbindung, die bei der Einwirkung von Hefe auf Histidin entsteht und deren Studium F. Ehrlich²⁾ angekündigt hat.

9 g synthetisches β -Imidazyl-äthylamin-Chlorhydrat (dessen Bereitung äußerst mühsam und zeitraubend war) wurden in 90 ccm Wasser gelöst und mit 6 g Bariumnitrit in 24 ccm Wasser versetzt. Nach zweistündigem Stehen wurde die Lösung zum Sieden erhitzt, mittels Schwefelsäure vom Barium befreit und mit Phosphorwolframsäure in geringem Überschuß versetzt. Das ausgefällte Phosphorwolframat (41 g) wurde mit viel Wasser ausgekocht und ging hierbei größtenteils in Lösung. Aus der heißen Lösung fielen beim Abkühlen 19 g wieder heraus, die in kurzen, dicken Prismen krystallisierten. Um aus diesem Phosphorwolframat den Imidazyl-äthylalkohol darzustellen, haben wir es in der üblichen Weise mit Bariumhydroxyd zerlegt und die Lösung eingedampft. Der Rückstand wurde in wenig verdünntem

¹⁾ Falls nämlich die Reaktion ohne Umlagerung verläuft.

²⁾ B. 44, 139 [1911].

Alkohol gelöst, mit einer alkoholischen Lösung von 4 g Platinchlorid-chlorwasserstoffsäure versetzt und dann durch Zusatz von Äther das Chloroplatinat ausgefällt. Es ist sehr leicht in Wasser, ziemlich leicht in Methylalkohol löslich; absoluter Alkohol löst nur wenig, Aceton und Äther gar nicht. Zum Umkrystallisieren löst man in wenig verdünntem Alkohol und fällt durch Zusatz von absolutem Alkohol und Äther. Man erhält so orangegelbe, gut ausgebildete Nadeln, die bei 175° schmelzen. Ausbeute 3 g.

0.2206 g Subst.: 0.1550 g CO₂, 0.0592 g H₂O. — 0.1551 g Subst.: 12.0 ccm N (15°, 759 mm). — 0.2352 g Subst.: 0.0722 g Pt.

C₁₀H₁₈O₂N₄PtCl₆. Ber. C 18.94, H 2.86, N 8.84, Pt 30.74.

Gef. » 19.16, » 3.00, » 9.06, » 30.70.

Das aus dem Chloroplatinat gewonnene Chlorhydrat krystallisiert aus konzentrierter, wäßriger Lösung in rosettenförmig angeordneten Nadeln.

Charakteristisch ist das Pikrolonat, das aus dem Chlorhydrat mittels einer alkoholischen Pikrolonsäurelösung erhalten wurde. Es ist schwer löslich in Wasser und in Alkohol und krystallisiert in feinen, vielfach gebogenen, hellgelben Nadeln, die bei 264° unter Zersetzung schmelzen.

0.1507 g Subst.: 0.2645 g CO₂, 0.0600 g H₂O. — 0.1505 g Subst.: 27.7 ccm N (12°, 763 mm).

C₁₃H₁₆O₆N₆. Ber. C 47.85, H 4.29, N 22.35.

Gef. » 47.87, » 4.45, » 21.96.

Wegen der geringen Menge β-Imidazol-äthylalkohol, die uns zur Verfügung stand, haben wir die geplanten synthetischen Versuche nicht durchzuführen vermocht und haben uns auf einen Oxydationsversuch beschränkt.

Nitro-imidazol-carbonsäure.

1 g Imidazol-äthylalkohol (Rohprodukt) wurde in 10 ccm 25-prozentiger Salpetersäure gelöst und 4 Stunden am Rückflußkühler gekocht; beim Stehen über Nacht schieden sich aus der Lösung derbe Krystalldrusen (0.4 g) aus, die abfiltriert und aus siedendem Wasser umkrystallisiert wurden. Sie bestehen aus fast farblosen, langen Prismen, reagieren stark sauer, sind schwer löslich in Wasser und verdünnten Säuren, leicht und mit tiefgelber Farbe löslich in Alkalien; auch in heißem Alkohol sind sie leicht löslich. Beim Erhitzen im Schmelzpunktröhrchen schmelzen sie unter Zersetzung erst oberhalb 300°.

