

**447. W. John: Über einige Imidazol-carbonsäure-ester.**

[Aus d. Allgem. Chem. Universitäts-Laborat. Göttingen.]

(Eingegangen am 4. November 1935.)

Im Zusammenhang mit einer Frage-Stellung, die hier nicht erörtert werden soll, interessierte ich mich für den 4-Methyl-imidazol-2-carbonsäure-äthylester (III). Da nach Oddo<sup>1)</sup> Imidazol-2-carbonsäure-äthylester (IIIa) bei der Umsetzung von 2-Imidazolyl-magnesiumbromid (Ia) und Chlor-kohlensäure-äthylester entsteht, dürfte anzunehmen sein, daß auf demselben Wege, der 4-Methyl-imidazol-2-carbonsäure-äthylester auch sehr leicht zugänglich sein würde.

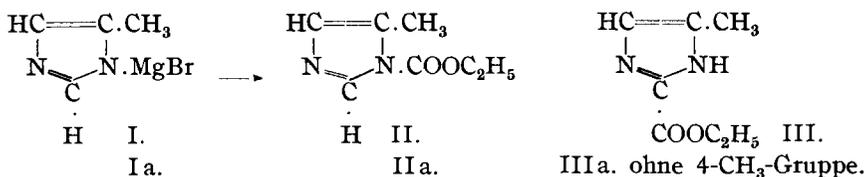
Die Reaktion von 4-Methyl-2-imidazolyl-magnesiumbromid mit Chlor-kohlensäure-ester liefert auch, wie erwartet, sehr glatt einen Ester, der dem von Oddo beschriebenen sehr ähnlich ist. Er siedet unter 21 mm bei 118—119°, gibt ein Pikrat vom Schmp. 148—149° und ein Nitrat vom Schmp. 116—117°. Weitere Versuche zeigen jedoch, daß es sich hierbei nicht um einen 4-Methyl-imidazolyl-2-carbonsäure-ester (III), sondern um einen 4-Methyl-imidazolyl-1-carbonsäure-ester (II) handelt, bei dem die Carboxylester-Gruppe also am Stickstoff haftet; denn bei der Verseifung unter milden Bedingungen liefert der Ester sehr glatt unter gleichzeitiger Abspaltung von CO<sub>2</sub> 4-Methyl-imidazol und keine Imidazol-carbonsäure, wie zu erwarten gewesen wäre, wenn eine tertiäre Carboxylester-Gruppe vorgelegen hätte. Auch andere Versuche, die weiter unten beschrieben werden, zeigen eindeutig die 1-Stellung der Carboxylester-Gruppe.

Es wäre nun sehr überraschend, wenn die Umsetzung von Imidazolyl-magnesiumbromid mit Chlor-kohlensäure-ester zu 2-substituierten Imidazol-Derivaten führen sollte, während dieselbe Umsetzung beim 4-Methyl-imidazolyl-magnesiumbromid zu 1-substituierten Imidazol-Derivaten führt. Deshalb entschloß ich mich, zunächst die Versuche von Oddo am Imidazol selbst nachzuarbeiten, zumal Oddo für die Tatsache einer 2-Substitution keine Beweise angibt, und auch von anderer Seite die Richtigkeit dieser 2-Substitution bestritten wird. So zeigen Sonn und Greif<sup>2)</sup>, daß aus Imidazolyl-magnesiumbromid und Benzoylchlorid nicht 2-Benzoyl-imidazol entsteht, wie Oddo annimmt, da das auf diesem Wege hergestellte Produkt nicht identisch ist mit einem auf durchsichtigem Wege synthetisierten 2-Benzoyl-imidazol.

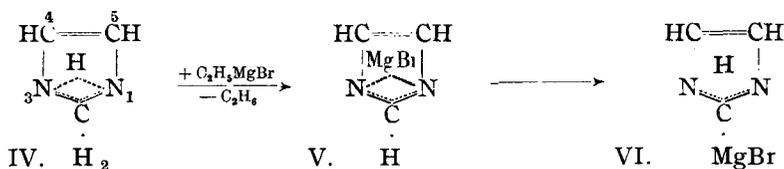
Die angestellten Versuche zeigen eindeutig, daß auch Imidazolyl-magnesiumbromid mit Chlor-kohlensäure-ester bei 24-stdg. Kochen in Äther einen Imidazol-1-carbonsäure-ester und keinen Imidazol-2-carbonsäure-ester liefert. Der Ester siedet, wie auch Oddo für seinen Ester angibt, unter 60 mm bei 135—138°. Hingegen hat das Pikrat des Esters den Schmp. 124°, während Oddo für sein Pikrat den Schmp. 180—182° vermerkt. Der Ester wird in saurer Lösung außerordentlich leicht verseift und geht dabei quantitativ unter gleichzeitiger Abspaltung von Kohlendioxid in Imidazol über. Die Verseifung geht so leicht, daß das Umkrystallisieren des Pikrates vom Schmp. 124° nur aus absol. Alkohol gelingt; beim Versuch, das Pikrat aus Wasser oder auch nur aus wäßrigem Alkohol umzulösen, entsteht ganz glatt reines Imidazol-Pikrat vom Schmp. 208°. Diese leichte

<sup>1)</sup> Gazz. chim. Ital. 58, 590, 593 [1928].<sup>2)</sup> B. 66, 1900 [1933].

Verseifbarkeit und ebenso leichte Abspaltung von  $\text{CO}_2$  ist bei dem Ester einer tertiären Carbonsäure ausgeschlossen. Somit entsteht aus Imidazolyl-magnesiumbromid (Ia) Imidazol-1-carbonsäure-ester (IIa) wie auch aus 4-Methyl-imidazolyl-magnesiumbromid (I) 4-Methyl-imidazol-1-carbonsäure-ester (II) entsteht. Weitere Beweise für die 1-Stellung und die Unmöglichkeit der 2-Stellung für beide Ester bringen die folgenden Ergebnisse.



Die große Diskrepanz in den Schmelzpunkten der Pikrate des Imidazol-carbonsäure-esters läßt es nicht unmöglich erscheinen, daß Oddo ein anderes Produkt in Händen gehabt hat, daß entweder Imidazolyl-magnesiumbromid oder Imidazol-carbonsäure-ester sich bei irgendwelchen geringfügigen Abweichungen in den Reaktions-Bedingungen umgelagert haben könnte. Oddo nimmt eine Tautomerie des Imidazolyl-magnesiumbromids an, wobei die  $\text{MgBr}$ -Gruppe zwischen den Stellungen 1, 2 und 3 des Imidazolkernes frei beweglich sein soll, wie es durch die Formelbilder IV—VI zum Ausdruck gebracht werden soll.



Die  $\text{MgBr}$ -Gruppe soll sich dann bei Umsetzungen an  $\text{C}^2$  stabilisieren und zu 2-substituierten Imidazolderivaten führen. Die Formeln wurden in Analogie zum Pyrrol aufgestellt, indessen konnten auch bei diesem die angenommenen Tautomerie-Verhältnisse nicht in vollem Umfange bestätigt werden<sup>3)</sup>.

Es ist mir nicht gelungen, irgendwelche experimentellen Bestätigungen für diese Tautomerie des Imidazolyl-magnesiumbromides zu finden. Auch nicht beim Erhitzen bis auf  $200^\circ$  verändert sich Imidazolyl-magnesiumbromid oder liefert bei der Umsetzung mit Chlor-kohlensäure-ester ein anderes Produkt, als den auch unter normalen Bedingungen entstehenden Imidazol-1-carbonsäure-ester. Es ist deshalb nicht einzusehen, warum man dem Imidazolyl-magnesiumbromid nicht die ganz natürliche Formulierung eines Imidazolyl-1-magnesiumbromids (I) zuschreiben sollte.

Eine Umlagerung des Imidazol-1-carbonsäure-esters (IIa) in einen Imidazol-2-carbonsäure-ester (IIIa) scheint schon eher im Bereich der Möglichkeit zu liegen, da eine Reihe ähnlicher Umlagerungen beobachtet worden ist. *N*-Methyl-imidazol lagert sich beim Durchleiten durch eine glühende Röhre in 2-Methyl-imidazol um<sup>4)</sup>. Mit anderen Substituenten tritt diese

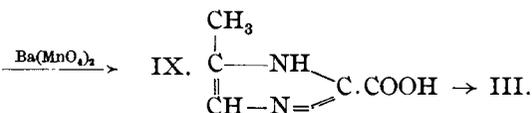
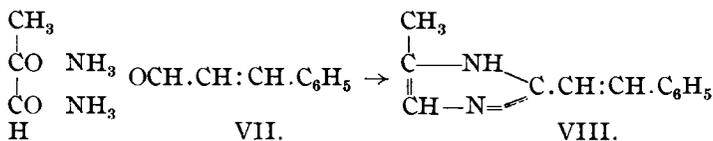
<sup>3)</sup> Neisser, B. **67**, 2081 [1934].

<sup>4)</sup> Wallach, B. **16**, 541 [1883].

Wanderung jedoch nicht ein. Beim Pyrrol konnte außer *N*-Methyl-pyrrol<sup>6)</sup> auch *N*-Acetyl-pyrrol<sup>6)</sup> in das entsprechende *C*-Derivat umgelagert werden. Indessen ist eine Umlagerung von *N*-Pyrrol-carbonsäure-äthylester<sup>7)</sup> nicht beschrieben worden.

Nach diesen Beispielen ist die Umlagerung einer Carboxylester-Gruppe nicht sehr wahrscheinlich. Trotzdem wurde der Versuch gemacht, sowohl Imidazol-1-carbonsäure-ester als auch 4-Methyl-imidazol-1-carbonsäure-ester durch Erhitzen zu einer Umlagerung zu bringen. Eine Umlagerung in dem erwarteten Sinne trat allerdings nicht ein, jedoch vollzog sich eine sehr interessante Umwandlung beider Ester, die meines Wissens bisher in keinem ähnlichen Falle beobachtet worden ist. Erhitzt man Imidazol-1-carbonsäure-äthylester 20 Sek. auf 250—260°, so verwandelt er sich unter heftigem Aufschäumen und starker Braunfärbung fast quantitativ in 1-Äthyl-imidazol. Zum Vergleich wurde Äthyl-imidazol nach Wallach<sup>8)</sup> aus Imidazol und Äthyljodid hergestellt. Die Pikrate beider Produkte sind in Schmelzpunkt (169—170°) und Krystallform identisch. Es wird also beim Erhitzen aus der Carboxylester-Gruppe CO<sub>2</sub> herausgespalten und der Äthylrest wieder angelagert. Die C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-Gruppe geht dabei wieder in die 1-Stellung, eine Wanderung nach 2 findet nicht statt. Dieselbe Reaktion findet auch beim 4-Methyl-imidazol-1-carbonsäure-äthylester statt, allerdings sehr viel weniger glatt. 4-Methyl-imidazol-1-carbonsäure-ester wurde bei geringem Unterdruck bei 180° ¼ Stde. im Sieden gehalten, dann im Wasserstrahl-Vakuum destilliert. Der erste Vorlauf enthält 4-Methyl-1-äthyl-imidazol, das als Pikrat vom Schmp. 140° charakterisiert wurde. Die weiteren Fraktionen enthalten nur 4-Methyl-imidazol. Offenbar vermag das 4-Methyl-imidazol wahrscheinlich infolge einer Art sterischer Hinderung, nach Abspaltung des CO<sub>2</sub>, den C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-Rest nicht so leicht wieder anzulagern wie das Imidazol, so daß die ganze Estergruppe abgespalten wird. Auch diese Ergebnisse beweisen die 1-Stellung der Imidazol-carbonsäure-ester. Es ist anzunehmen, daß auch Oddo einen Imidazol-1-carbonsäure-ester in Händen gehabt hat.

Es gelingt also auf keine Weise, über das Imidazolyl-magnesiumbromid zu einem Imidazol-2-carbonsäure-ester zu kommen. Um nun doch den gewünschten 4-Methyl-imidazol-2-carbonsäure-ester zu erhalten, mußte ich einen ganz anderen Weg einschlagen, der durch die Formeln VII—IX beschrieben ist:



<sup>5)</sup> Pictet, B. **37**, 2792 [1904].

<sup>6)</sup> Ciamician u. Magnaghi, B. **18**, 1828 [1885].

<sup>7)</sup> Ciamician u. Dennstedt, B. **15**, 2579 [1882], **18**, 416 [1885].

<sup>8)</sup> B. **16**, 535 [1883].

Methyl-glyoxal wird mit Zimtaldehyd und Ammoniak in alkohol. Lösung nach der Methode von Radziszewski<sup>9)</sup> zu 4-Methyl-2-styryl-imidazol kondensiert. Das verwendete Methyl-glyoxal war durch Oxydation von Aceton mit  $\text{SeO}_2$  hergestellt<sup>10)</sup>. Die rohe Oxydationsmischung wurde, nachdem das überschüssige Aceton abdestilliert und das abgeschiedene Selen abfiltriert war, direkt zur Kondensation verwendet. Die Base VIII krystallisiert aus Alkohol-Wasser in schwach gelben Nadeln vom Schmp. 235°. Ihr Pikrat schmilzt bei 248° unt. Zers., das Nitrat bei 165° unt. Zers. Als Nebenprodukt entsteht bei dieser Kondensation in meist nur sehr geringer Menge 4-Methyl-2-phenyl-imidazol vom Schmp. 180°. Diese Base ist dem Methyl-styryl-imidazol sehr ähnlich und kann nur durch fraktionierte Krystallisation davon rein gewonnen werden. Sie entfärbt jedoch Permanganat in saurer Lösung nicht. Ihre Entstehung ist zurückzuführen auf eine Kondensation von Methyl-glyoxal, Ammoniak und Benzaldehyd, der aus Zimtaldehyd durch Zersetzung entstanden sein muß.

Die Oxydation der Base VIII mit Permanganat zur Säure IX geht am besten, wenn sie in Aceton-Lösung möglichst langsam bei  $-10^\circ$  bis  $-15^\circ$  durchgeführt wird. Die entstandene Säure ließ sich nicht krystallisiert erhalten und war schwer zu reinigen. Sie wurde daher ohne weitere Reinigung mit Äthylalkohol. Salzsäure im Einschlußrohr bei 120° in 3 Stdn. verestert. Der Ester läßt sich als salpetersaures Salz gut rein gewinnen, da dieses aus Essigester leicht umkrystallisierbar ist. Das so erhaltene 4-Methyl-imidazol-2-carbonsäure-äthylester-Nitrat schmilzt bei 124°. Es gibt mit dem oben hergestellten Nitrat des Esters II vom Schmp. 117° starke Depression, was nochmals die ausgesprochenen Ansichten über die Formulierung der Ester bestätigt. Durch Verseifen des Esters mit methylalkohol. Kalilauge läßt sich die freie Säure wieder zurückgewinnen, aber auch dabei gelingt es nicht, sie in krystallisierter Form zu erhalten. Sie bildet ein weißes, sandiges Pulver vom Zers.-Pkt. 175° und läßt sich aus Wasser mit Aceton oder aus Alkohol mit Äther ausfällen. Beim Erhitzen der Säure über ihren Schmelzpunkt wird sie sehr glatt zu 4-Methyl-imidazol decarboxyliert.

Bei der Suche nach den besten Oxydations-Bedingungen für die Base VIII wurde unter anderem auch mit Chromsäure oxydiert. Dabei stellte sich überraschenderweise heraus, daß diese den Imidazolring aufspaltet und Zimtsäure-amid entstehen läßt. Es ist dies der einzige Fall einer solchen oxydativen Spaltung des Imidazol-Ringsystems, das sonst gegen Chromsäure außerordentlich stabil ist. Imidazol und 4-Methyl-imidazol verhalten sich bei denselben Oxydations-Bedingungen vollständig resistent.

Hrn. Prof. Windaus bin ich für die Leitung und Unterstützung meiner Arbeit und Hrn. Dr. Tschesche für mannigfache Anregungen zu großem Dank verpflichtet.

### Beschreibung der Versuche.

#### Imidazol-1-carbonsäure-äthylester.

In eine Lösung von Äthyl-magnesiumbromid aus 3 g Magnesium und 11 g Äthylbromid in absol. Äther werden in kleinen Portionen 6 g Imidazol eingetragen, und es wird jeweils die Gasentwicklung abgewartet.

<sup>9)</sup> B. 15, 2706 [1882].

<sup>10)</sup> Riley u. Morley, Journ. chem. Soc. London 1932, 1885; Hahn, B. 67, 1821 [1934].

Das abgeschiedene Imidazolyl-magnesiumbromid ist eine grauweiße Masse, deren Aussehen je nach den Versuchs-Bedingungen stark wechselt. Zu diesem Bromid werden 10.8 g Chlor-kohlensäure-ester in Äther gegeben und 24 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten zersetzt man mit Eis, sättigt die Lösung mit  $\text{CO}_2$ , trennt die Äther-Schicht ab und schüttelt mit Äther gut aus. Aus dem Äther erhält man ein gelbliches Öl, das bei der Destillation im Vakuum unter 16 mm bei  $100^\circ$  (unter 60 mm bei  $135^\circ$ ) gut konstant als farblose, klare Flüssigkeit übergeht. Die Ausbeute beträgt 4—5 g. Der Ester reagiert stark basisch und gibt mit Säuren Salze.

Das Pikrat kommt aus Alkohol und läßt sich aus absol. Alkohol umkrystallisieren. Beim Umlösen aus Wasser, wie auch aus wäßrigem Alkohol, besonders bei längerem Stehen in der Wärme, tritt Verseifung und gleichzeitige Abspaltung von  $\text{CO}_2$  ein, so daß sich beim Abkühlen Imidazol-Pikrat abscheidet.

3.028 mg Sbst.: 4.32 mg  $\text{CO}_2$ , 0.82 mg  $\text{H}_2\text{O}$ . — 1.885 mg Sbst.: 0.323 ccm N ( $24^\circ$ , 730 mm).

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_9$ . Ber. C 39.05, H 2.98, N 18.95.  
Gef. „ 38.91, „ 3.03, „ 18.92.

Verseifung des Imidazol-1-carbonsäure-esters: 1 g Ester werden mit 10 ccm  $\text{H}_2\text{O}$  und 3 ccm 2-n.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  kurze Zeit gekocht. Die Schwefelsäure wird mit Barytwasser entfernt und die schwach alkalische Lösung im Vakuum zur Trockne eingedampft. Das zurückbleibende Öl krystallisiert im Exsiccator nach kurzer Zeit. Es verhält sich wie Imidazol, und läßt sich leicht als Pikrat vom Schmp.  $208^\circ$  als solches charakterisieren. Die besonders leichte Verseifbarkeit des Ester-Pikrats wurde schon oben beschrieben.

#### 4-Methyl-imidazol-1-carbonsäure-äthylester.

Ebenso wie der Imidazol-1-carbonsäure-ester, wird auch das 4-Methyl-Homologe hergestellt aus 2.1 g Magnesium, 8.3 g Äthylbromid, 6.5 g 4-Methyl-imidazol und 8.3 g Chlor-kohlensäure-ester. Man erhält den Ester bei der Vakuum-Destillation bei 21 mm bei  $118$ — $119^\circ$  in einer Ausbeute von 5—6.5 g. Der Ester reagiert alkalisch, löst sich schwer in Wasser aber leicht in Säuren. Er gibt Fällungen mit den gebräuchlichen Basen-Fällungsmitteln. Bei längerem Aufbewahren im zugeschmolzenen Rohr färbt er sich braun.

Das Pikrat scheidet sich aus wäßriger oder alkohol. Lösung ab und läßt sich gut aus Alkohol umkrystallisieren. Es bildet hellgelbe Nadeln vom Schmp.  $148$ — $149^\circ$ .

2.958 mg Sbst.: 4.43 mg  $\text{CO}_2$ , 0.97 mg  $\text{H}_2\text{O}$ . — 2.842 mg Sbst.: 0.451 ccm N ( $23.5^\circ$ , 745 mm).

$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_9$ . Ber. C 40.75, H 3.40, N 18.26.  
Gef. „ 40.84, „ 3.67, „ 17.91.

Das Nitrat kommt aus der alkohol. Lösung des Esters nach Zugabe einiger Tropfen konz.  $\text{HNO}_3$  beim Versetzen mit Äther. Es läßt sich gut aus Essigester umkrystallisieren, aus dem es sich in dicken Blöcken vom Schmp.  $116$ — $117^\circ$  abscheidet.

2.916 mg Sbst.: 4.13 mg  $\text{CO}_2$ , 1.37 mg  $\text{H}_2\text{O}$ . — 2.700 mg Sbst.: 0.461 ccm N ( $22.5^\circ$ , 745 mm).

$\text{C}_7\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_5$ . Ber. C 38.70, H 5.07, N 19.36.  
Gef. „ 38.63, „ 5.25, „ 19.34.

### Verseifung des 4-Methyl-imidazol-carbonsäure-esters.

Beim Verseifen mit verd. Schwefelsäure wie oben erhält man Krystalle von 4-Methyl-imidazol, die unscharf bei 50° schmelzen. Als Pikrat vom Schmp. 159—160° läßt es sich gut identifizieren. Das Pikrat dieses Esters ist nicht so empfindlich gegen Verseifung wie das oben beschriebene niedrigere Homologe.

### Erhitzen des Imidazol-1-carbonsäure-esters.

Die Abspaltung von CO<sub>2</sub> aus dem Imidazol-1-carbonsäure-ester und seine Überführung in 1-Äthyl-imidazol gelingt am besten nach folgendem Verfahren: 2.5 g Ester werden in kleinen Portionen von je 200—300 mg in einem kleinen Reagensglas 20 Sek. in einem vorher auf 250—260° erhitzten Bade gekocht und dann schnell abgekühlt. Der Ester kocht lebhaft auf, nach etwa 10 Sek. setzt fortschreitende Bräunung ein, bis schließlich eine dunkel-rotbraune Färbung eintritt. Bei zu langem Erhitzen wird die bisher vollständig klare Flüssigkeit trübe schmutzig-braun, und die Ausbeuten werden sehr viel schlechter. Beim Erhitzen größerer Mengen erhält man leicht noch viel unveränderten Ester und daneben schon sehr stark verkohlte Produkte. Die einzelnen Portionen werden wieder vereinigt und im Vakuum destilliert, dabei gehen mit guter Konstanz unter 16 mm bei 110° 1.8 g farbloses, klares Destillat über.

Charakteristisch ist das Pikrat des 1-Äthyl-imidazols. Es kommt aus Wasser oder Alkohol in schönen, hellgelben, dicken Nadeln vom Schmp. 170°.

3.273 mg Sbst.: 4.91 mg CO<sub>2</sub>, 0.93 mg H<sub>2</sub>O. — 2.074 mg Sbst.: 0.400 mg N (21°, 728 mm).

C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>. Ber. C 40.68, H 3.39, N 21.52.  
Gef. „ 40.91, „ 3.18, „ 21.45.

Das aus Imidazol und Äthylbromid hergestellte 1-Äthyl-imidazol liefert ein Pikrat mit den gleichen Eigenschaften, das mit obigem Pikrat keine Schmelzpunkts-Depression gibt.

### Erhitzen des 4-Methyl-imidazol-1-carbonsäure-esters.

Beim 4-Methyl-Homologen geht die CO<sub>2</sub>-Abspaltung sehr viel weniger glatt. 2 g Ester werden bei geringem Unterdruck im Vakuum-Destillierkolben  $\frac{1}{4}$  Sde. auf 180° erhitzt, wobei der Ester lebhaft kocht und sich stark braun färbt. Gleich anschließend wird bei Wasserstrahl-Vakuum destilliert. Aus dem ersten Vorlauf werden etwa 200 mg eines einheitlichen Pikrates gewonnen in Form von hellgelben Blättchen vom Schmp. 140°, die sich leicht aus Alkohol umkrystallisieren lassen. Nach der Analyse handelt es sich um ein Methyl-äthyl-imidazol-Pikrat.

3.080 mg Sbst.: 4.85 mg CO<sub>2</sub>, 1.05 mg H<sub>2</sub>O. — 2.214 mg Sbst.: 0.393 mg N (20.5°, 745 mm).

C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>. Ber. C 42.50, H 3.83, N 20.66.  
Gef. „ 42.95, „ 3.81, „ 20.24.

Die weiteren Fraktionen des Destillats liefern nur 4-Methyl-imidazol, das ebenfalls als Pikrat charakterisiert wurde.

## 4-Methyl-2-styryl-imidazol.

150 g Aceton werden mit 32 g Selendioxyd 4 Stdn. am Rückfluß-Kühler gekocht. Nach dem Erkalten wird vom Selen abgegossen und das überschüssige Aceton unter Verwendung eines Fraktionieraufsatzes abdestilliert. Die zurückbleibende ölige Flüssigkeit wird auf das 3—4-fache Volumen mit Alkohol verdünnt und einen Tag sich selbst überlassen. Das dabei sich noch abscheidende Selen wird abfiltriert. Zu dieser Lösung gibt man 36 g Zimtaldehyd, in etwas Alkohol gelöst, und dann in kleinen Portionen ungefähr 100 ccm mit Ammoniak gesättigten Alkohol. Dabei steigt die Temperatur der Mischung langsam auf ungefähr 40°, während sich noch erhebliche Mengen Selen abscheiden. Dann leitet man noch 1 Stde. Ammoniak ein und hält die Kondensations-Mischung 4 Stdn. bei etwa 40°, dabei färbt sie sich dunkel-braun. Zur Aufarbeitung wird im Vakuum eingedampft bis zur vollständigen Entfernung des überschüssigen Ammoniaks. Aus dem verbleibenden dunkel rotbraunen Öl wird die Base am besten durch verd. Salzsäure als salzsaures Salz herausgelöst. Man versetzt die alkohol. Flüssigkeit bis zur beginnenden Trübung mit verd. Säure und kocht die Mischung, dann gibt man in kleinen Anteilen noch etwas Säure und dann Wasser zu, wobei man ständig im Kochen hält, bis die Hauptmenge der verharzten Teile ausgefällt ist. Beim Erkalten scheidet sich ein rotbraunes, zähes Produkt aus, während die überstehende Mutterlauge nur noch wenig gefärbt ist. Aus der salzsauren Lösung wird, wenn nötig nach Behandeln mit Tierkohle, die freie Base, die in Wasser sehr schwer löslich ist, mit Ammoniak ausgefällt. Ölige Teile können leicht durch vorsichtiges Waschen mit wenig Aceton oder Äther entfernt werden; falls nötig, ist die Fällung zu wiederholen. Sind die öligen Teile vollständig entfernt, so läßt sich die Base leicht ausgezeichnet krystallisiert gewinnen, indem sie in Alkohol heiß gelöst und mit Wasser ausgespritzt wird. Sie kommt in glänzenden, stark lichtbrechenden, ganz schwach gelblichen, langen Nadeln vom Schmp. 235°. Die Base ist sehr schwer löslich in Wasser, etwas löslich in Aceton und Äther, leicht löslich in warmem Alkohol.

3.148 mg Sbst.: 9.03 mg CO<sub>2</sub>, 1.82 mg H<sub>2</sub>O. — 2.763 mg Sbst.: 0.369 ccm N (21.5°, 741 mm).

C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>. Ber. C 78.25, H 6.53, N 15.22.  
Gef. „ 78.23, „ 6.47, „ 15.09.

Das 4-Methyl-2-styryl-imidazol-Nitrat läßt sich aus Wasser umkrystallisieren. Es schmilzt bei 168° unt. Zers.

2.931 mg Sbst.: 6.23 mg CO<sub>2</sub>, 1.33 mg H<sub>2</sub>O. — 2.277 mg Sbst.: 0.325 ccm N (19.5°, 740 mm).

C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Ber. C 58.35, H 5.27, N 16.98.  
Gef. „ 57.97, „ 5.08, „ 16.21.

Das 4-Methyl-2-styryl-imidazol-Pikrat fällt aus der schwach salzsauren Lösung der Base mit Pikrinsäure. Es läßt sich aus Wasser umkrystallisieren und kommt daraus in glitzernden Blättchen vom Schmp. 248° unt. Zers.

2.993 mg Sbst.: 5.75 mg CO<sub>2</sub>, 1.00 mg H<sub>2</sub>O. — 1.982 mg Sbst.: 0.280 ccm N (18.5°, 741 mm).

C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>. Ber. C 52.30, H 3.64, N 16.93.  
Gef. „ 52.39, „ 3.74, „ 16.13.

## 4-Methyl-2-phenyl-imidazol.

Die rohe Methyl-styryl-imidazol-Base enthält noch ein zweites Kondensationsprodukt, das aus den Mutterlaugen nach mehrfachem fraktionierten Umkrystallisieren aus Alkohol-Wasser rein gewonnen werden kann. Im allgemeinen ist die Menge dieses Stoffes sehr gering, bei den angegebenen Ansätzen einige 100 mg; nur in einem Falle wurden etwa 2 g isoliert. Seine Löslichkeits-Eigenschaften sind sehr ähnlich denen des Methyl-styryl-imidazols, zum Unterschied davon entfärbt es jedoch Permanganat in saurer Lösung nicht. Nach der Analyse handelt es sich um ein Methyl-phenyl-imidazol.

2.894 mg Sbst.: 8.06 mg CO<sub>2</sub>, 1.58 mg H<sub>2</sub>O. — 2.305 mg Sbst.: 0.359 ccm N (21°, 729 mm).

C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>. Ber. C 75.95, H 6.33, N 17.72.

Gef. „ 75.96, „ 6.11, „ 17.35.

Da dieser Stoff nur entstanden sein kann aus Methyl-glyoxal, Ammoniak und Benzaldehyd, der durch Zersetzung aus Zimtaldehyd hervorging, muß er ein 4-Methyl-2-phenyl-imidazol sein.

## Oxydation mit Permanganat.

1.1 g 4-Methyl-2-styryl-imidazol werden in 100 ccm Aceton, das durch Destillation über KMnO<sub>4</sub> gereinigt war, und in 10 ccm Wasser durch Erwärmen in Lösung gebracht. Man oxydiert mit 65 ccm einer Lösung von 15.64 g Bariumpermanganat in 250 ccm Wasser, entspr. etwas über 5 Atomen Sauerstoff. Man beginnt bei 15—20° mit der Oxydation, indem man langsam die Permanganat-Lösung zutropfen läßt und jeweils die Entfärbung abwartet. Ist nach einigen ccm die Oxydations-Geschwindigkeit größer geworden, so kühlt man die Lösung erst mit Eis, dann mit Eis-Kochsalz-Mischung. Bei — 10° bis — 15° läßt man die Permanganat-Lösung im Verlaufe von etwa 2 Stdn. unter gutem Umschütteln zufließen, die letzten Teile, die wieder sehr langsam entfärbt werden, wieder bei 15—20°. Die Ausbeute hängt sehr von einer langsamen Durchführung der Oxydation ab. Das abgeschiedene Mangandioxyd wird abgenutscht und gründlich mit heißem Wasser ausgelaugt. Aus schwach schwefelsaurer Lösung wird die gebildete Benzoesäure durch Ausäthern entfernt. Es lassen sich 450—500 mg Benzoesäure gewinnen, das sind höchstens 70% d. Th. Aus der Mutterlauge wird die Schwefelsäure wieder mit Barytwasser entfernt und schwach kongosauer im Vakuum trocken gedampft. Durch Aufnehmen in absol. Alkohol werden anorganische Reste entfernt und dann die Säure mit Äther ausgefällt. Mitunter sind die so erhaltenen Produkte schmierig und schmelzen schon sehr tief; durch wiederholtes Umfällen lassen sie sich aber gut als amorphes Pulver gewinnen. Man erhält eine Ausbeute von 180—200 mg vom Zers.-Pkt. 160—165°, in dessen ist das Produkt nicht rein und weicht in seiner analytischen Zusammensetzung etwa 2% von den theoretischen Werten ab; aber da es nicht krystallisiert erhalten werden konnte, ließ es sich nicht weiter reinigen.

Veresterung der Säure C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: Die rohe Säure wurde mit 2—3% Salzsäure enthaltendem absol. Alkohol im Einschlußrohr 3 Stdn. auf 120° erhitzt. Der Ester wurde aus der wäßrigen, mit Soda alkalisch gemachten Lösung mit Äther ausgezogen, in alkohol. Lösung übergeführt, mit wenig

konz. Salpetersäure angesäuert und als Salz mit Äther ausgefällt. Das Ester-Nitrat läßt sich gut aus Essigester umkrystallisieren. Es kommt in schönen, dicken Nadeln vom Schmp. 124°. Zum Unterschied vom Ester-Nitrat vom Schmp. 117° gibt es kein schwerlösliches Pikrat oder Pikrolonat. Beide Ester-Nitrate zusammen geben eine starke Schmelzpunkts-Depression.

4.392 mg Sbst.: 6.155 mg CO<sub>2</sub>, 2.010 mg H<sub>2</sub>O. — 2.250 mg Sbst.: 0.389 ccm N (25°, 739 mm).

C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>. Ber. C 38.75, H 5.07, N 19.37.

Gef. „ 38.38, „ 5.08, „ 19.39.

Verseifung des Esters C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 50 mg Ester-Nitrat werden mit methylalkohol. Kalilauge 2 Stdn. gekocht. Nach dem Erkalten wird mit Salzsäure kongo-sauer gemacht und zur Trockne gedampft. Mit absol. Alkohol wird vom Kochsalz abgetrennt und die Säure mit Äther ausgefällt. Weder aus Alkohol mit Äther, noch aus Wasser mit Aceton läßt sie sich krystallisiert erhalten. Sie schmilzt bei 175° unt. Zers.; von Natriumchlorid-Resten läßt sie sich schwer befreien.

3.039 mg Sbst.: 5.305 mg CO<sub>2</sub>, 1.400 mg H<sub>2</sub>O. — 2.110 mg Sbst.: 0.401 ccm N (25°, 765 mm).

C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Ber. C 47.60, H 4.76, N 22.22.

Gef. „ 47.70, „ 5.12, „ 22.95.

Beim Erhitzen über ihren Schmelzpunkt läßt sich die 4-Methylimidazol-2-carbonsäure sehr glatt zu 4-Methylimidazol decarboxylieren. Das Methylimidazol wurde als Pikrat vom Schmp. 159—160° isoliert.

Oxydation mit Chromsäure: 740 mg 4-Methyl-2-styryl-imidazol werden mit 1.2 g Chromsäure in schwefelsaurer Lösung 10 Stdn. auf dem Wasserbade erhitzt. Die Oxydations-Mischung wird mit Äther ausgeschüttelt. Aus dem Äther erhält man 80 mg weiße Krystalle vom Schmp. 146.5°, die sich nach ihrer Analyse als Zimtsäure-amid erwiesen.

#### 448. Eiji Ochiai, Kyosuke Tsuda und Jiro Yokoyama: Ring-Erweiterung von Indolizidin zur Nor-lupinan-Reihe (II. Mitteil.<sup>1)</sup> über Pyrrolidin-Derivate).

[Aus d. Pharmazent. Institut d. Kaiserl. Universität, Tokio.]

(Eingegangen am 9. November 1935.)

Das Vorkommen des Nor-lupinan-Ringes in den Leguminosen-Alkaloiden ist seit seiner Entdeckung durch P. Karrer<sup>2)</sup> immer allgemeiner festgestellt worden<sup>3)</sup>. Der Nor-lupinan-Ring ist auch von einigen Forschern<sup>4)</sup> schon synthetisch dargestellt worden. Da gewisse Indolizidin-Derivate aus  $\alpha$ -Picolin ziemlich leicht zugänglich geworden sind und ihre Konstitution festgestellt ist<sup>5)</sup>, wollten wir sie nach folgendem Schema in die entsprechenden Nor-lupinan-Derivate überführen:

<sup>1)</sup> I. Mitteil.: B. **67**, 1011 [1934].

<sup>2)</sup> Helv. chim. Acta **11**, 1062 [1928]; vergl. dazu K. Winterfeld u. F. Holschneider, B. **64**, 137 [1931]; G. R. Clemo u. R. Raper, Journ. chem. Soc. London **1929**, 1927.

<sup>3)</sup> K. Winterfeld u. A. Kneuer, B. **64**, 150 [1931]; E. Späth u. F. Galinovsky, B. **65**, 1526 [1932]; H. Kondo, E. Ochiai, K. Tsuda u. S. Yoshida, B. **68**, 570 [1935].

<sup>4)</sup> K. Winterfeld u. F. Holschneider, A. **499**, 109; B. **66**, 1338 [1933]; G. R. Clemo, G. R. Ramage u. R. Raper, Journ. chem. Soc. London **1932**, 2959.

<sup>5)</sup> B. **67**, 1016 [1934].