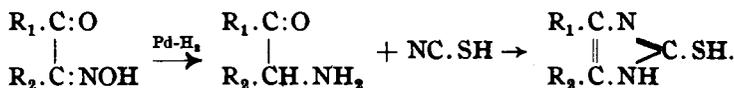


213. Eiji Ochiai und Susumu Ikuma: Synthese von Imidazol-Derivaten aus α -Isonitroso-ketonen. Über 4-(β -Piperidyl)-imidazol.

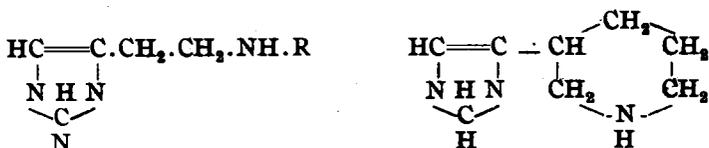
[Aus d. Pharmazeut. Institut d. Universität Tokio.]
(Eingegangen am 15. April 1936.)

Vor kurzem hatten wir eine vereinfachte Methode der Knorr'schen Pyrrol-Synthese veröffentlicht, welche auf der katalytischen Reduktion eines molaren Gemenges von α -Isonitroso-keton und Keton beruht¹⁾. Könnte man hierbei statt Ketone Rhodanwasserstoffsäure einwirken lassen, so würden nach Wohl und Marckwald²⁾ Mercapto-imidazol-Derivate entstehen:



Bei der Durchführung dieser Reaktion begegneten wir der Schwierigkeit, daß das käufliche Alkalirhodanat die katalytische Reduktion vollständig verhindert. Wir haben daher zuerst ein äquivalentes Gemenge von α -Isonitroso-keton und verd. Salzsäure katalytisch reduziert und dann die vom Katalysator abfiltrierte Lösung mit Alkalirhodanat umgesetzt. Nach kurzem Erwärmen auf dem Wasserbade färbte sich die zuerst orangerote Lösung schwach gelb und schied bald das 2-Mercapto-imidazol-Derivat fast rein aus. Die analoge Umsetzung mit Kaliumcyanat führte zu einem Imidazol-Derivat. So lieferte Isonitroso-acetessigester 2-Mercapto-4-methyl-imidazol-carbonsäure-(5)-äthylester bzw. 4-Methyl-imidazol-(2)-carbonsäure-(5)-äthylester in über 75-proz. Ausbeute. GleichermäÙen konnten wir aus Diacetyl-monoxim 2-Mercapto-4.5-dimethyl-imidazol bzw. 4.5-Dimethyl-imidazol-(2) erhalten; hier waren die Ausbeuten aber viel schlechter als bei der Pyrrol-Synthese³⁾.

Da die Methode einfach ist und α -Isonitroso-ketone im Vergleich mit α -Amino-ketonen viel leichter zugänglich sind, kann man sie zur Synthese von verschiedenen physiologisch wichtigen Imidazol-Derivaten verwenden. Zuerst interessierte uns die Synthese des 4(5)-(β -Piperidyl)-imidazols, da es ein *N*-Alkyl-histamin darstellt:



Wir gingen vom Isonitroso-nicotoyl-essigester aus und führten ihn in 2-Mercapto-4-(β -pyridyl)-imidazol-carbonsäure-(5)-äthylester bzw. 4-(β -Pyridyl)-imidazol-(2)-carbonsäure-(5)-äthylester über.

¹⁾ B. 68, 1711 [1935].

²⁾ B. 22, 568 [1889]; 25, 2395 [1892]; s. auch Gabriel u. Pinkus, B. 26, 2206 [1893].

³⁾ B. 68, 1713 [1935].

Der erstere bildet schwach gelbe Nadeln vom Zers.-Pkt. 230—231°. Er ist in verd. Säuren ebenso wie in Alkalicarbonaten löslich und läßt sich aus ammoniakalischer Lösung beim Verdampfen wiedergewinnen. Beim Oxydieren in schwefelsaurer Lösung mit Wasserstoffperoxyd wurde er zu 4-(β -Pyridyl)-imidazol-carbonsäure-(5)-äthylester entschweifelt. Der Ester wurde mit methylalkohol. Kalilauge verseift und die entstandene freie Säure (Zers.-Pkt. 248°) durch Erhitzen über diesen Punkt entcarboxyliert. 4-(β -Pyridyl)-imidazol bildet Nadeln vom Schmp. 40—41° und gibt ein hochschmelzendes, leicht krystallisierbares Chlorhydrat (Zers.-Pkt. 295—297°) bzw. Bromhydrat (Zers.-Pkt. über 320°). Das Quecksilbersalz (Schmp. 240—241°) und das Perchlorat (Schmp. 193°) krystallisieren in Nadeln.

Bei der katalytischen Druck-Hydrierung von 4-(β -Pyridyl)-imidazol-Chlorhydrat wurde nur der Pyridin-Kern angegriffen; das Reduktionsprodukt, 4-(β -Piperidyl)-imidazol, konnten wir noch nicht krystallinisch erhalten. Es ist hochviscos, und gibt ein hygroskopisches, in Prismen krystallisierendes Hydrochlorid. Das gut charakterisierte Quecksilbersalz vom Schmp. 189—190° und das Pikrat vom Zers.-Pkt. 227° krystallisieren in Nadeln. Bei gelindem Erwärmen mit Benzoesäure-anhydrid gab es ein Monobenzoat vom Schmp. 192°.

Beschreibung der Versuche.

2-Mercapto-4-methyl-imidazol-carbonsäure-(5)-äthylester.

Eine Mischung von 2 g Isonitroso-acetessigester, 13 ccm *n*-Salzsäure und 5 ccm Äthanol wurde mit 0.2 g 40-proz. Pd-Kohle katalytisch hydriert. Nach Aufnahme von etwa 570 ccm Wasserstoff wurde das Reaktionsgemisch vom Katalysator abfiltriert, 2.5 g Kaliumrhodanat in konz. wäßr. Lösung zugefügt und auf dem Wasserbade bei 50—60° erwärmt, bis Krystallabscheidung eintrat. Nach dem Erkalten wurden die ausgeschiedenen Krystalle abgesaugt und getrocknet. Zers.-Pkt. 228°; Ausbeute 2.1 g. Nach einmaligem Umkrystallisieren aus Methanol-Wasser zeigten sie den Zers.-Pkt. 229°, der mit der Angabe von Gabriel⁴⁾ übereinstimmt.

3.570 mg Sbst.: 5.903 mg CO₂, 1.789 mg H₂O.

C₇H₁₀O₂N₂S. Ber. C 45.2, H 5.4. Gef. C 45.1, H 5.6.

4-Methyl-imidazol-(2)-carbonsäure-(5)-äthylester.

1.7 g Isonitroso-acetessigester wurden wie oben katalytisch hydriert; zum Filtrat wurden 1.5 g Kaliumcyanat in konz. wäßr. Lösung hinzugefügt und 20 Min. auf dem Wasserbade erwärmt. Nach dem Stehenlassen über Nacht wurden die ausgeschiedenen Krystalle abgesaugt und getrocknet. Ausbeute 1.3 g. Beim Umkrystallisieren aus Wasser zeigten sie den Schmp. 220° in Übereinstimmung mit der Angabe von Gabriel⁴⁾.

3.365 mg Sbst.: 6.046 mg CO₂, 1.541 mg H₂O.

C₇H₁₀O₂N₂. Ber. C 49.4, H 5.9. Gef. C 49.01, H 5.13.

2-Mercapto-4.5-dimethyl-imidazol.

Eine Mischung von 1 g Diacetyl-monoxim, 4 ccm Eisessig und 1 ccm konz. Salzsäure wurde mit 0.2 g 40-proz. Pd-Kohle katalytisch hydriert, zu der vom Katalysator abfiltrierten Lösung 0.8 g Ammoniumrhodanat in

⁴⁾ B. 27, 1144 [1894].

konz. wäbr. Lösung hinzugefügt und 2 Stdn. auf dem Wasserbade erwärmt. Nach dem Erkalten wurden die ausgeschiedenen Nadeln abgesaugt und aus Wasser umkrystallisiert. Ausbeute 0.4 g. Ein scharfer Zersetzungspunkt zeigte sich nicht; die Substanz schwärzte sich bei etwa 270°⁵⁾.

3.337 mg Sbst.: 5.768 mg CO₂, 1.675 mg H₂O. — 3.577 mg Sbst.: 0.642 ccm N (10°, 757 mm).

C₉H₈N₂S. Ber. C 46.87, H 6.25, N 21.87.
Gef. „ 47.15, „ 5.61, „ 21.56.

4.5-Dimethyl-imidazol-(2).

1 g Diacetyl-monoxim wurde wie oben katalytisch hydriert und mit 0.8 g Kaliumcyanat umgesetzt. Die dabei ausgeschiedenen Krystalle wurden aus Wasser umkrystallisiert. Sie bräunten sich gegen 210° ohne scharfen Zers.-Pkt., wie Gabriel⁶⁾ beschrieb.

3.278 mg Sbst.: 0.686 ccm N (12°, 768 mm).

C₇H₈ON₂. Ber. N 25.00. Gef. N 25.33.

2-Mercapto-4-(β -pyridyl)-imidazol-carbonsäure-(5)-äthylester.

3 g Isonitroso-nicotoyl-essigester⁷⁾ wurden in 27 ccm $n/2$ -Salzsäure suspendiert und mit 0.2 g 40-proz. Pd-Kohle katalytisch reduziert. Nach Aufnahme von 600 ccm Wasserstoff wurde die Reduktion unterbrochen, abgesaugt und mit 60 ccm Wasser gewaschen. Das Filtrat samt Waschwasser wurde mit einer konz. wäbr. Lösung von 2.7 g Kaliumrhodanat versetzt und kurz auf dem Wasserbade erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde dann von wenigen schwefelartigen Flocken abfiltriert und mit gesättigter Natriumsulfit-Lösung neutralisiert, wobei sich schwach gelbe, nadel-förmige Krystalle ausschieden, die abgesaugt und aus Methanol-Wasser umkrystallisiert wurden. Ausbeute 3 g. Prismatische Krystalle vom Zers.-Pkt. 230—231°; sie gaben ein prismatisches Pikrat vom Zers.-Pkt. 192° und ein nadelförmiges Hydrochlorid vom Zers.-Pkt. 116°.

4.550 mg Sbst.: 8.838 mg CO₂, 1.625 mg H₂O. — 3.559 mg Sbst.: 479 ccm N (11°, 772 mm). — 4.450 mg Sbst.: 4.053 mg BaSO₄.

C₁₁H₁₁O₂N₂S. Ber. C 53.01, H 4.42, N 16.86, S 12.85.
Gef. „ 52.97, „ 4.01, „ 16.44, „ 12.51.

4-(β -Pyridyl)-imidazol-(2)-carbonsäure-(5)-äthylester.

1 g Isonitroso-nicotoyl-essigester, 1 ccm konz. Salzsäure und 5 ccm Wasser wurden mit 0.2 g Pd-Kohle katalytisch hydriert; zum Filtrat wurde eine konz. Lösung von 0.8 g Kaliumcyanat hinzugefügt. Beim Stehenlassen des Reaktionsgemisches schieden sich Krystalle ab, die beim Umlösen aus Methanol-Wasser feine Nadeln vom Zers.-Pkt. 258° bildeten.

3.267 mg Sbst.: 6.829 mg CO₂, 1.142 mg H₂O. — 2.398 mg Sbst.: 0.362 ccm N (10.5°, 761 mm).

C₁₁H₁₁O₂N₂. Ber. C 56.65, H 4.72, N 18.02.
Gef. „ 57.01, „ 3.91, „ 18.18.

⁵⁾ vergl. B. 28, 2038 [1895].

⁶⁾ B. 28, 2036 [1895].

⁷⁾ B. 68, 1712 [1935].

4-(β -Pyridyl)-imidazol-carbonsäure-(5)-äthylester.

5 g Mercapto-(β -pyridyl)-imidazol-carbonsäure-ester wurden in 10 ccm verd. Schwefelsäure gelöst und mit 68 ccm 3-proz. Wasserstoffperoxyd eine Stde. bei 40° stehen gelassen. Die Lösung wurde von unlöslichen Flocken abfiltriert, mit Pottasche alkalisch gemacht, die ausgeschiedenen Krystalle abgesaugt und getrocknet. Ausbeute 3 g. Beim Umkrystallisieren aus Methanol-Aceton bildeten sie Prismen vom Schmp. 198°.

2.870 mg Sbst.: 0.470 ccm N (7°, 756 mm).

$C_{11}H_{11}O_2N_3$. Ber. N 19.4. Gef. N 19.87.

4-(β -Pyridyl)-imidazol-carbonsäure-(5).

5 g Ester wurden in 62 ccm 5-proz. alkohol. Kalilauge gelöst, 3 Stdn. auf dem Wasserbade digeriert, zur Trockne verdampft, der Rückstand in wenig Wasser aufgenommen und durch Einleiten von Schwefeldioxyd neutralisiert. Die hierbei ausgeschiedenen Krystalle wogen nach dem Trocknen 3.5 g. Beim Umlösen aus Wasser bildeten sie prismatische Nadeln vom Zers.-Pkt. 248°.

3.678 mg Sbst.: 0.671 ccm N (8°, 761 mm).

$C_9H_7O_2N_3$. Ber. N 22.2. Gef. N 22.2.

4-(β -Pyridyl)-imidazol.

6 g rohe Pyridyl-imidazol-carbonsäure wurden unter Zuleiten von Stickstoff im Metallbade auf 260° erhitzt. Gegen 250° begann sich Kohlendioxyd zu entwickeln. Nach dem Aufhören der Gas-Entwicklung wurde unter Stickstoff gekühlt, das Reaktionsprodukt in Aceton gelöst, mit Aktivkohle entfärbt und das Aceton abdestilliert. Der anfänglich sirupöse Rückstand erstarrte nach mehrtägigem Aufbewahren zu Nadeln vom Schmp. 40—41°. Ausbeute 2.1 g.

Hydrobromid: Zers.-Pkt. über 320°.

3.708 mg Sbst.: 4.288 mg CO_2 , 1.063 mg H_2O . — 2.986 mg Sbst.: 0.338 ccm N (7°, 759 mm).

$C_8H_7N_3$, 2 HBr. Ber. C 31.30, H 2.94, N 13.68.

Gef. „ 31.54, „ 3.21, „ 13.75.

4-(β -Piperidyl)-imidazol.

1 g Pyridyl-imidazol-Hydrochlorid wurde in 10 ccm Wasser gelöst und mit 0.2 g frisch dargestelltem Platin-Katalysator unter etwa 16 Atmosphären Druck reduziert. Nach Sättigung mit Wasserstoff wurde die vom Katalysator befreite Lösung zur Trockne verdampft. Der Rückstand wurde in wasserfreiem Äthanol gelöst, abfiltriert^{*)} und nochmals zur Trockne verdampft. Beim Aufbewahren im Exsiccator erstarrte der sirupöse Rückstand zu hygroskopischen Nadeln. Ausbeute 1 g. Die konz. wäbr. Lösung des Hydrochlorids wurde mit Kaliumcarbonat zu einem Krystallbrei geknetet, mit Aceton-Äthanol ausgezogen und der Auszug im Hochvakuum destilliert.

^{*)} Falls die Reduktion nicht vollkommen war, blieb hierbei das Ausgangsmaterial in Form schwer löslicher Krystalle zurück.

Der Hauptteil ging unter 0.001 mm bei 200—250° Bad-Temperatur über und erstarrte zu einer amorphen, glasartigen Masse.

Platindoppelsalz: Sandiges Krystallpulver, Zers.-Pkt. über 330°.

3.788 mg Sbst.: 2.368 mg CO₂, 1.067 mg H₂O. — 3.457 mg Sbst.: 1.204 mg Pt.
C₈H₁₃N₃, 2 HCl, PtCl₄. Ber. C 17.1, H 2.7, Pt 34.8.

Gef. „ 17.05, „ 3.15, „ 34.83.

Monobenzoat: Eine kleine Probe von freiem Piperidyl-imidazol wurde mit überschüssigem Benzoessäure-anhydrid etwa 20 Min. auf dem Wasserbade gelinde erwärmt und mit verd. Salzsäure ausgezogen. Die Salzsäure-Lösung wurde mit aktiver Kohle gereinigt und mit Soda alkalisch gemacht. Die ausgeschiedenen Krystalle wurden abgesaugt und aus Äthanol-Aceton umkrystallisiert. Prismen vom Schmp. 192°.

3.848 mg Sbst.: 9.947 mg CO₂, 2.240 mg H₂O.

C₈H₁₂N₃, CO, C₆H₅. Ber. C 70.6, H 6.6. Gef. C 70.50, H 6.51.

Hrn. Prof. H. Kondo sind wir für die freundliche Anleitung zu Dank verpflichtet.

214. H. Lettré, H. Barnbeck und W. Lege: Zur Isomorphie organischer Verbindungen.

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

(Eingegangen am 21. April 1936.)

A) Über die isomorphe Vertretbarkeit von Chloratom, Hydroxyl- und Methyl-Gruppe.

Im Jahre 1931 hat H. G. Grimm¹⁾ das bis dahin vorliegende Material über die Isomorphie organischer Verbindungen unter dem Gesichtspunkt des Hydrid-Verschiebungs-Satzes geordnet. Besonders häufig vermögen sich danach die in der 7. Gruppe des periodischen Systems zusammengefaßten Atome und Pseudoatome isomorph zu vertreten. Im Rahmen einer Untersuchung über die Isomorphie optisch aktiver Substanzen interessierte uns die gegenseitige Vertretbarkeit von Chloratom, Hydroxyl- und Methyl-Gruppe. Als Kriterium für diese Fähigkeit wurde die Möglichkeit zur Bildung von Mischkrystallen aus dem Schmelzfluß angesehen. Nach dem von Grimm angegebenen Material trat Mischkrystall-Bildung auf bei der Vertretung von: OH und CH₃ in einem von 2 untersuchten Fällen, OH und Cl in 4 von 7 untersuchten Fällen, Cl und CH₃ in 3 von 6 untersuchten Fällen.

Wir untersuchten die Zustandsdiagramme folgender Systeme mit dem Ergebnis:

<i>o</i> -Oxy-benzoessäure	+ <i>o</i> -Methyl-benzoessäure	: Eutektikum.
<i>m</i> -Oxy-benzoessäure	+ <i>m</i> -Methyl-benzoessäure	: Eutektikum.
<i>p</i> -Oxy-benzoessäure	+ <i>p</i> -Methyl-benzoessäure	: Eutektikum.
<i>o</i> -Oxy-benzoessäure	+ <i>o</i> -Chlor-benzoessäure	: Eutektikum.
<i>m</i> -Oxy-benzoessäure	+ <i>m</i> -Chlor-benzoessäure	: Eutektikum.
<i>p</i> -Oxy-benzoessäure	+ <i>p</i> -Chlor-benzoessäure	: Eutektikum.
<i>o</i> -Chlor-benzoessäure	+ <i>o</i> -Methyl-benzoessäure	: Mischkrystalle.
<i>m</i> -Chlor-benzoessäure	+ <i>m</i> -Methyl-benzoessäure	: Mischkrystalle.
<i>p</i> -Chlor-benzoessäure	+ <i>p</i> -Methyl-benzoessäure	: Mischkrystalle.

¹⁾ Ztschr. physikal. Chem. (B) 14, 169 [1931].