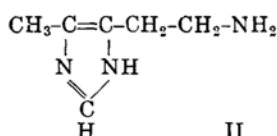
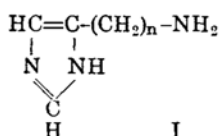


SYNTHESE VON IMIDAZOLDERIVATEN AUS
 α -AMINOSÄUREN. III. SYNTHESE VON
 ZWEI HÖHEREN HOMOLOGEN
 DES HISTAMINS.⁽¹⁾

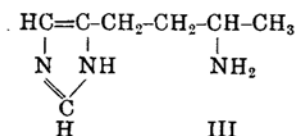
Von Shiro AKABORI und Takeo KANEKO.

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

Seitdem es bekannt geworden ist, dass Histamin (bei $n = 2$) beträchtliche physiologische Wirkungen ausübt, wurden dessen verschiedene Derivate und Homologe auf synthetischen Wege dargestellt. Davon hat das von Ewins⁽²⁾ gewonnene 5-Methyl-histamin (II) etwas ähnliche physiologische Wirkungen wie Histamin, während die andern weitaus schwächere Wirkungen haben.



Wie man aus den Literaturen ersieht, verändern sich wahrscheinlich seine physiologischen Wirkungen merklich, wenn man seine Struktur nur ein wenig verändert. Wir glauben, es würde interessant sein, weiter zu forschen, in welcher Beziehung die Grösse von n in 4-(ω -Aminoalkyl)-imidazol, die die allgemeine Formel wie I hat, zu der physiologischen Wirkung steht. Von solchen Imidazolderivaten ist nur Imidazolyl-methylamin (bei $n = 1$) bekannt; die Verbindungen mit n von mehr als 3 sind noch nicht zur Synthese gekommen.



Pyman⁽³⁾ wollte die physiologische Wirkung von Imidazolyl-propylamin (bei $n = 3$) kennen lernen, aber da die Synthese dieser Verbindung Schwierigkeit bietet, bereitete er ihr Methylderivat, nämlich 1-Imidazolyl-3-aminobutan (III). Diese Verbindung dürfte aber zum Vergleich mit Histamin ungeeignet sein, da seine Aminogruppe an sekundären Kohlenstoff gebunden ist.

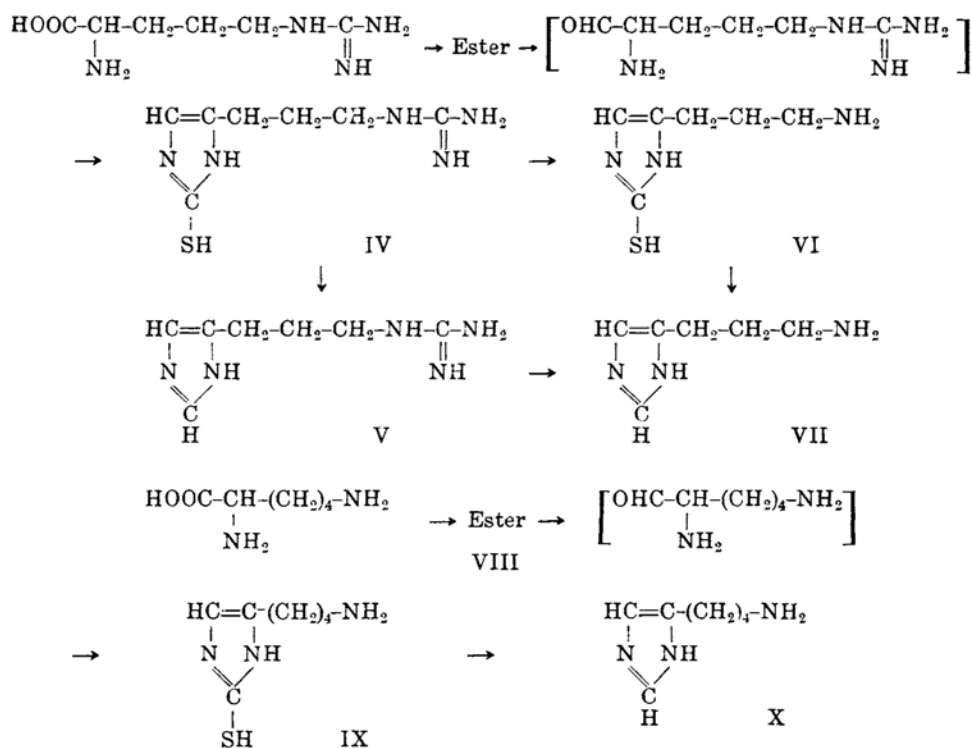
Nach Pyman⁽³⁾ haben sowohl Imidazolyl-methylamin als auch 1-Imidazolyl-3-aminobutan eine viel schwächere Wirkung (Erregungswirkung auf glatte

(1) II. Mitt., *Ber.*, **66** (1933), 159.

(2) *J. Chem. Soc.*, **99** (1911), 2052.

(3) *J. Chem. Soc.*, **111** (1917), 1125. van der Merwe, *Z. physiol. Chem.*, **117** (1928), 301.

Muskeln) als Histamin. Es ist aber oft zu beobachten, dass, wenn man in den Verbindungen, die eine kettenförmige Atomgruppe haben, die Atomzahl der Kette sukzessiv vermehrt, verschiedene Eigenschaften der Verbindungen um je ein Atom, steigend und fallend, periodisch verändert werden. Auch im bezug auf die Verbindungen, die eine allgemeine Formel wie I haben, ohne Rücksicht auf die Wirkungen aller Fälle, wo n 1-4 beträgt, wird man deshalb über die Beziehung der chemischen Konstitution zu den physiologischen Wirkungen keinen endgültigen Schluss ziehen können. Deshalb versuchten wir γ -Imidazolyl-propylamin (bei I $n = 3$) und δ -Imidazolyl-butylamin (bei I $n = 4$) synthetisch darzustellen und ihre physiologischen Wirkungen mit denen des Histamins zu vergleichen. Zur Synthese wandten wir die in I. und II. Mitteilungen⁽⁴⁾ beschriebenen Methoden auf Arginin und Lysin an und konnten auf folgendem Wege zum Ziele gelangen.



Bezüglich VII und X versuchten wir ihre Wirkung auf den Uterus und Darm eines nicht schwangeren Kaninchens festzustellen. Dabei zeigte das

(4) Ber., **66** (1933), 153, 159.

erstere eine ziemlich starke Erregungswirkung, die aber schwächer als die des Histamins ist, und das andere nur eine äusserst schwache. (Diese physiologische Untersuchung wurde von Dr. T. Takase, dem Dozent im pharmakologischen Institut der Kaiserlichen Universität zu Sendai vorgenommen. An dieser Stelle sagen wir ihm für seine Güte unseren besten Dank.)

Wegen geringeren Probestoffes konnten wir keinen genauen Versuch machen, aber es ist wohl sicher, dass sich die eigentümliche starke Erregungswirkung von Histamin auf glatte Muskeln dann plötzlich vermindert, wenn n in Formel I auf 1 abnimmt oder auf mehr als 3 zunimmt, nicht aber periodisch verändert.

Experimenteller Teil.

Arginin-äthylester-dichlorhydrat. Das durch Zersetzung von 29.5 g. Arginin-flavianat durch Salzsäure erhaltene sirupöse Arginin-dichlorhydrat wird mit 350 c.c. 3.5% Chlorwasserstoff enthaltenem absolutem Alkohol 3.5 Stunden gekocht, 70 c.c. Benzol hinzugefügt, erst unter normalen Druck destilliert, bis Benzol fast abdestilliert ist, und dann unter vermindertem Druck zum Sirup konzentriert. Das so erhaltene Arginin-äthylester-dichlorhydrat kann man nicht kristallinisch erhalten. Deshalb löst man es in absolutem Alkohol, bis das Volum von 45 c.c. hat und gebraucht davon je 15 c.c. für folgende Versuche.

2-Mercapto-4-(ω -guanidinopropyl)-imidazol (IV). 15 c.c. alkoholische Lösung von Arginin-äthylester-dichlorhydrat (entsprechen 3.5 g. Arginin) wird in 25 c.c. kaltem Wasser gelöst, durch Kältemischung auf -12 bis -17° abgekühlt, unter tüchtigem Rühren 120 g. 2.3% Natriumamalgam langsam eingeworfen, während 23 c.c. 5N Salzsäure dazu getropft wird, um die Lösung sauer zu halten.

Die Reaktionsflüssigkeit wird von Quecksilber getrennt, filtriert, unterhalb 50° unter vermindertem Druck destilliert und solange konzentriert, bis das Kochsalz sich auszuscheiden beginnt. 4.5 g. Ammoniumrhodanid wird dazu gefügt, und auf dem Wasserbad zur Trockne eingedampft. Wird der Rückstand mit 100 c.c. absolutem Alkohol gekocht, unlösliche Substanz abfiltriert und aus dem Filtrat Alkohol abdestilliert, so bleibt eine sirupöse Substanz zurück. Wird sie in ein wenig Wasser gelöst und eine gesättigte wässrige Lösung von Quecksilberchlorid im Überschuss zugefügt, so scheidet sich ein harziger Niederschlag aus.

Der Niederschlag wird in heissem Alkohol gelöst, nach gewöhnlicher Weise mit Schwefelwasserstoff zersetzt, von Quecksilbersulfid abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Die zurückbleibende sirupöse Substanz wird im warmen Butylalkohol gelöst und von unlöslicher anorganischer Substanz abfiltriert. Wird das Filtrat unter vermindertem Druck zum Sirup konzentriert und stehen gelassen, so scheiden sich hellgelbe sandige Kristalle (0.7 g.) aus, die bei $218-223^{\circ}$ unter Aufschäumen und Bräunung schmelzen. Das aus Essigsäure zweimal umkristallisierte farblose Produkt beginnt sich bei ungefähr 220° zu bräunen, schmilzt bei $236.5-237.5^{\circ}$ unter Aufschäumen und wird nach beendetem Aufschäumen zu einer braunen durchsichtigen Flüssigkeit (Gef.: N, 27.72, 28.34; Cl, 14.10; S, 13.12. Ber. für $C_7H_{13}N_5S \cdot HCl$: N, 29.72; Cl, 15.04; S, 13.61%).

Die Analysenwerte sind etwas niedriger, als man sie für $C_7H_{13}N_5S \cdot HCl$ berechnete, aber die Hünnersche Farbenreaktion für 2-Mercaptoimidazol ist stark positiv und es

entwickelt sich Ammoniak wenn man es mit Bariumhydroxyd kocht. Daraus kann man die erhaltene Substanz wohl als die gewünschte ansehen.

γ -Imidazolyl-propyl-guanidin (V). 0.3 g. Hydrochlorid von IV wird in 10 c.c. Wasser gelöst, dazu 2 g. Eisenchlorid in 10 c.c. Wasser hinzugefügt, das ganze auf dem Wasserbad 1 Stunde erhitzt und mit 20 g. Phosphorwolframsäure in 20 c.c. Wasser versetzt, wobei sich ein weisser feinpulveriger Niederschlag ausscheidet.

Da die Filtration schwierig ist, wird der Niederschlag durch Zentrifugieren getrennt, mit 5% Schwefelsäure gewaschen, wiederum durch Zentrifugieren getrennt, dann mit 10 g. Bariumhydroxyd in Mörser gut verrieben und nach Zusatz von Wasser filtriert. Wird in das Filtrat genügend Kohlensäure eingeleitet, Bariumcarbonat abfiltriert und das Filtrat auf dem Wasserbad konzentriert, so bleibt eine starke alkalische Substanz zurück. Wird diese in ein wenig Wasser gelöst, 0.7 c.c. 5 N Salpetersäure hinzugefügt und das ganze mit Eis gekühlt, so scheidet sich Imidazolyl-propyl-guanidin-dinitrat in weissen Kristallen aus. Zur Reinigung kristallisiert man sie aus Wasser zweimal um. Schmp. 183.5–184° (Bräunung und Aufschäumen). Die Analysenwerte stimmen mit Imidazolyl-propyl-guanidin-dinitrat überein (Gef.: N, 33.68. Ber. für $C_7H_{13}N_5 \cdot 2HNO_3$: N, 33.45%).

Wird zur Mutterlauge obiges Dinitrats eine Lösung von 0.4 g. Pikrinsäure in 100 c.c. heissem Wasser hinzugefügt, so scheiden sich gelbe Kristalle aus (0.1 g.). Aus Wasser umkristallisierte Kristalle schmelzen bei 258° unter Zersetzung. Das Flavianat stellt in Wasser schwerlösliche orangerote Kristalle dar, die bei 248° unter Zersetzung schmelzen.

γ -Imidazolyl-propylamin (VII). Zu Überführung von 2-Mercapto-4-(ω -guanidino-propyl)-imidazol (IV) in 2-Mercapto-imidazolyl-propylamin (VI) wird 0.2 g. Chlorhydrat des ersten mit einer Lösung von 0.8 g. kristallinen Bariumhydroxyd in 20 c.c. Wasser versetzt, nach mehrstündigen Kochen Kohlensäure eingeleitet, Bariumcarbonat abfiltriert und das Filtrat zur Trockne eingedampft, wobei eine geringe Menge sirupöse Substanz zurückbleibt. Wird eine kleine Menge davon ins Reagenz-glas genommen und der Hunderschen Reaktion unterworfen, so wird eine tiefrote Farbe erzeugt. Durch diese Farbenreaktion lässt sich vermuten, dass ein Teil des Mercapto-imidazolylderivats schon seine Mercaptogruppe verlor. Wir verzichteten darauf, 2-Mercapto-imidazolylpropylamin zu isolieren.

Die sirupöse Substanz wird in ein wenig Wasser gelöst, eine Lösung von 1.4 g. Eisenchlorid in 5 c.c. Wasser hinzugefügt, eine Stunde auf dem Wasserbad erhitzt und dann 50% Lösung von Phosphorwolframsäure hinzugefügt, wobei sich ein weisser Niederschlag ausscheidet. Dieser wird abfiltriert, mit 5% Schwefelsäure gewaschen, mit einer Lösung von 2 g. Bariumhydroxyd in 10 c.c. Wasser versetzt und nach kurzem Kochen filtriert. Das Filtrat wird durch Einleiten von Kohlensäure von Ba befreit, auf dem Wasserbad konzentriert, eine Lösung von 0.5 g. Pikrinsäure in 20 c.c. heissem Wasser hinzugefügt, wobei sich gelbe Kristalle in Nadeln ausscheiden, Ausbeute 0.2 g., 95% der Theorie. Die erst aus Alkohol und dann aus Wasser umkristallisierte Kristalle schmelzen bei 244–244.5° (unter Bräunung und Aufschäumen). Die Analysenwerte stimmen mit Imidazolyl-propylamin-dipikrat $C_6H_{11}N_3 \cdot 2C_6H_3O_7N_3$ überein (Gef.: C, 37.39; H, 3.20; N, 21.58. Ber. für $C_6H_{11}N_3 \cdot 2C_6H_3O_7N_3$: C, 37.04; H, 3.01; N, 21.62%).

γ -Imidazolyl-propylamin lässt sich auch durch Hydrolyse von γ -Imidazolyl-propyl-guanidin (V) darstellen.

0.2 g. Dinitrat von V und 2 g. kristallinisches Bariumhydroxyd werden in 5 c.c. Wasser gelöst, nach 2 stündigen Kochen mit Wasser verdünnt, genügend Kohlensäure eingeleitet, Bariumcarbonat abfiltriert, das Filtrat durch Schwefelsäure angesäuert, eine Lösung von Phosphorwolframsäure hinzugefügt, wobei sich ein weißer Niederschlag bildet. Dieser Niederschlag wird abfiltriert, durch Bariumhydroxyd zersetzt, von Barium völlig befreit und eine Lösung von 0.5 g. Pikrinsäure in 20 c.c. heissem Wasser hinzugefügt, wo sich gelbe Kristalle (0.25 g.) ausscheiden. Die aus Alkohol einmal und aus Wasser zweimal umkristallisierte Kristalle schmelzen bei 243–244° (unter Aufschäumen und Bräunung) die mit dem auf vorhergehende Weise bereiteten Präparat identisch sind.

Lysin-äthylester-dichlorhydrat (VIII). Wird 3.7 g. Lysin-dichlorhydrat (0.02 Mol) in 100 c.c. 3% Chlorwasserstoff enthaltendem absolutem Alkohol suspendiert und auf dem Wasserbad gekocht, so lösen sich seine Kristalle langsam auf. Nach 3 stündigem Kochen wird 20 c.c. Benzol hinzugefügt, zunächst unter normalem Druck etwa 60 c.c. destilliert und dann unter vermindertem Druck unterhalb 45° Alkohol fast vollständig abdestilliert. Wird zurückbleibende sirupöse Ester wieder in 15 c.c. Alkohol gelöst und im Eisschrank stehen gelassen, so scheiden sich weiße Kristalle aus (3.1 g.). Zur Reinigung werden sie in absoluten Alkohol gelöst und durch Zusatz von Äther ausgeschieden. Schmp. 143.5–144.5° (Aufschäumen). Sie sind hygroskopisch.

$[\alpha]_D^{25} = +11.69$ (0.0496 g. Subst. in 2 c.c. Alkohol). (Gef.: N, 11.49, 11.06. Ber. für $C_8H_{18}N_2O_2 \cdot 2HCl$: N, 11.34%.)

δ-(2-Mercapto-imidazolyl)-butylamin (IX). 3.7 g. Lysin-äthylester-dichlorhydrat wird in 15 c.c. Alkohol und 25 c.c. eiskaltem Wasser gelöst, durch Kältemischung auf –10 bis –15° abgekühlt und durch 120 g. 2.3% Natriumamalgam und 23 c.c. Salzsäure auf dieselbe Weise wie bei Arginin-äthylester reduziert.

Die Reaktionsflüssigkeit wird unterhalb 50° unter vermindertem Druck konzentriert. bis Kochsalz sich auszuschcheiden beginnt, nach Zusatz von 4.7 g. Ammoniumrhodanid etwas erwärmt, über Nacht stehen gelassen und dann auf dem Wasserbad zur Trockne verdampft. Wird das so erhaltene Reaktionsprodukt mit 100 c.c. absolutem Alkohol erwärmt, nach dem Erkalten unlösliche anorganische Substanz abfiltriert und aus dem Filtrat Alkohol abdestilliert, so bleibt eine sirupöse Substanz zurück. Wird sie in ein wenig Wasser gelöst, nach Entfärben mit Kohle wieder konzentriert und dann 50% Kaliumcarbonat-Lösung im Überschuss hinzugefügt, so scheidet sich ein weißer kristallinischer Niederschlag aus. Dieser wird abfiltriert, mit ein wenig Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute 0.9 g., 26% der Theorie.

Aus Wasser wiederholt umkristallisiert, werden farblose Kristalle in Nadeln gewonnen. Schmp. 220.5–221.5° (Rötung). Wird bei der Reduktion Essigsäure statt Salzsäure benutzt, so erhält man doch ungefähr dasselbe Resultat. (Gef.: C, 48.67; H, 7.87; S, 18.05, 18.21; N, 23.85. Ber. für $C_7H_{13}N_3S$: C, 49.07; H, 7.65; S, 18.73; N, 24.55%.) 0.0849 g. Subst. wird in ein wenig Wasser gelöst und mit 0.0605 N Salzsäure titriert. Zur Neutralisierung benötigt man 8.1 c.c.; Ber. für $C_7H_{13}N_3S$ (einwertig): 8.2 c.c.

Hydrochlorid. Aus Wasser-haltigem Butylalkohol umkristallisiert, Schmp. 212–214° (Rötung und Aufschäumen).

Pikrat. Schmp. 154–155° (Aufschäumen).

δ-Imidazolyl-butylamin (X). 0.85 g. δ-(2-Mercapto-imidazolyl)-butylamin (IX) wird in 20 c.c. Wasser und 2.5 c.c. 2 N Salzsäure gelöst, dazu eine Lösung von 6.8 g. Eisenchlorid in 30 c.c. Wasser hinzugefügt, auf dem Wasserbad 40 Minuten erhitzt und dann

eine 50% wässrige Lösung von 25 g. Phosphorwolframsäure hinzugegeben, wobei sich ein weisser pulveriger Niederschlag bildet.

Da dieser feinpulverige Niederschlag schwer zu filtrieren ist, so wird er durch Zentrifugieren getrennt, mit 5% Schwefelsäure gewaschen und wieder zentrifugiert. Er wird dann in Wasser suspendiert, unter Zusatz von 35 g. kristallinischem Bariumhydroxyd auf dem Wasserbad erhitzt, nach dem Erkalten filtriert, in das Filtrat genügend Kohlensäure eingeleitet, ausgeschiedener Niederschlag von Bariumcarbonat abfiltriert und das Filtrat auf dem Wasserbad konzentriert. Wird es wieder mit Salzsäure angesäuert und zur Trockne eingedampft, so bleibt kristallinisches Hydrochlorid zurück. Da dieses aber sehr hygroskopisch ist, so wird es in ein wenig Wasser gelöst und eine 50% Lösung von Kaliumcarbonat im Überschuss hinzugefügt, wobei eine ölige, stark nach Diamin riechende Substanz ausscheidet. Wird diese ölige Substanz mit alkoholhaltigem Äther mehrmal ausgezogen, die ätherische Lösung mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel vollständig herausgedrängt, so erstarrt sie beim Stehen allmählich zu einer kristallinen Masse. 0.9 g. Rohprodukt wird unter vermindertem Druck destilliert und 0.6 g. Destillat vom Sdp. $204^{\circ}/6$ mm. gewonnen. Es ist anfangs ölig, wird aber beim Stehen gänzlich zu einer kristallinen Masse. Schmp. $51-53^{\circ}$.

Da das Umkristallisation schwierig ist, so wird das destillierte Produkt bei Zimmertemperatur unter vermindertem Druck über Kaliumhydroxyd aufbewahrt und dann analysiert (Gef.: C, 59.05; H, 8.53; N, 29.13. Ber. für $C_7H_{13}N_3$: C, 61.79; H, 9.64; N, 30.09%). Die Analysenwerte sind erheblich niedriger, als die berechneten. Das kommt aber vielleicht daher, dass ein Teil sich während des Wiegens in Karbonat verwandelte.

Bioxalat. 0.144 g. durch Destillation gereinigtes Imidazolybutylamin und 0.31 g. Oxalsäure werden in 1 c.c. Wasser gelöst und nach geringerem Erwärmen Aceton hinzugefügt. Dabei scheiden sich weisse Nadeln aus. Das aus wasserhaltigem Aceton umkristallisierte Produkt schmilzt bei $168.5-170^{\circ}$ unter Aufschäumen (Gef.: C, 41.46; H, 5.38, N, 13.28, 12.94. Ber. für $C_7H_{13}N_3 \cdot 2C_2H_2O_4$: C, 41.36; H, 5.37; N, 13.17%).

Dipikrat. Aus Wasser scheidet sich in gelben Nadeln aus. Schmp. $197.5-198.5^{\circ}$ (Rölung und Aufschäumen).

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