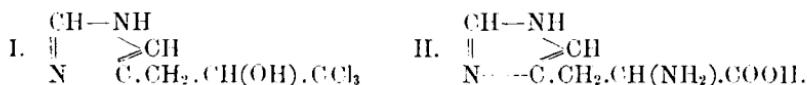


112. A. Windaus: Über synthetische Versuche in der Imidazolgruppe.

[Aus der Medizinischen Abteilung des Universitätslaboratoriums Freiburg i. B.]

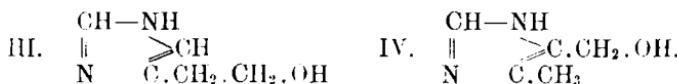
(Eingegangen am 19. Februar 1909.)

Vor kurzem hat Otto Gerngross¹⁾ mitgeteilt, daß es ihm gelungen sei, das α -Methylimidazol mit Chloral zu kondensieren; er nimmt an, daß das Reaktionsprodukt ein β -Imidazyl- α -oxy-trichlorpropan (I) sei, und er hofft, mittels dieser Verbindung eine Synthese des Histidins, das als β -Imidazyl-alanin (II) erkannt ist, durchführen zu können.



Auch ich habe vor einiger Zeit Versuche über die Kondensation von Imidazolen mit Aldehyden angestellt und will davon dasjenige mitteilen, was auf die Arbeiten von Gerngross Bezug hat.

Beim Erhitzen von α -Methylimidazol und Formaldehyd gelingt es leicht, eine glatte Umsetzung zu erzielen. In dem Reaktionsprodukt sollte, wenn der Formaldehyd sich mit der Methylgruppe des α -Methylimidazols kondensiert hätte, ein Imidazyl-äthanol (III) vorliegen. Die genaue Untersuchung hat aber gezeigt, daß dies nicht der Fall ist. Bei der Reduktion mit Jodwasserstoff entsteht nämlich nicht das erwartete α -Äthyl-imidazol, sondern das α , β -Dimethyl-imidazol, und hieraus ergibt sich, daß das Kondensationsprodukt nicht als Imidazyläthanol, sondern als ein Methyl-imidazyl-carbinol (IV) aufgefaßt werden muß.



Es hat sich also hierbei nicht die α -Methylgruppe, sondern das β -Kernwasserstoffatom des Imidazolringes als reaktionsfähig erwiesen, und das α -Methylimidazol hat sich nicht wie α -Methyl-pyridin, sondern wie ein Phenol²⁾ verhalten. Während nun das Imidazyläthanol (III) ein brauchbares Ausgangsmaterial für eine Synthese des Histidins abgegeben hätte, war das Methylimidazyl-carbinol (IV) für diesen Zweck wertlos; ich habe darum Versuche mit dem α -Methylimidazol aufgegeben, zumal ich annahm, daß es sich gegen andere

¹⁾ Diese Berichte 42, 398 [1909]. ²⁾ Diese Berichte 27, 2409 [1894].

Aldehyde prinzipiell ebenso verhalten würde wie gegen Formaldehyd. Seitdem hat nun O. Gerngross das α -Methylimidazol mit Chloral kondensiert und nimmt als selbstverständlich an, daß hierbei die α -Methylgruppe in Reaktion getreten sei. Im Hinblick auf den oben mitgeteilten Versuch möchte ich aber hervorheben, daß diese Annahme zweifelhaft ist, und daß die von Gerngross erhaltenen synthetischen Produkte möglicherweise eine andere als die angegebene Konstitution besitzen¹⁾. Diese Vermutung gewinnt dadurch an Wahrscheinlichkeit, daß sich auch das Imidazol selbst mit Formaldehyd, Acetaldehyd, Benzaldehyd, Chloral kondensieren läßt.

10 g α -Methylimidazol wurden mit 20 ccm Formalin 8 Stunden im Rohr auf 120° erhitzt. Der Inhalt des Rohres ist farblos und dickflüssig; er enthält kein α -Methylimidazol mehr, wie sich daraus ergibt, daß die empfindliche Fällungsreaktion mit Zinkhydroxyd-Ammoniak ausbleibt. Zur Isolierung des Kondensationsproduktes wird das Reaktionsgemisch eingedampft, der Rückstand in absolutem Alkohol gelöst und durch Zusatz von absolutem Äther als krümelige Masse wieder ausgefällt; diese ist hygrokopisch, leicht löslich in Wasser und Alkohol, unlöslich in Aceton, Äther und Benzol; durch Zinkhydroxyd-Ammoniak wird sie nicht gefällt, wohl aber durch Silberoxyd-Ammoniak, sowie durch Quecksilberchlorid und Kalilauge. Mit Pikrolonsäure und Phosphorwolframsäure entstehen in Wasser fast unlösliche, feinflockige Niederschläge; auch das Chloroplatinat ist schwer löslich in Wasser und fast unlöslich in Alkohol.

Um die Konstitution der erhaltenen Verbindung aufzuklären, habe ich sie der Reduktion unterworfen. In einer Anzahl von Röhren wurden je 4 g Kondensationsprodukt mit 10 ccm Jodwasserstoffsäure ($s = 1.72$) und 0.5 g Phosphor 6 Stunden auf 160° erhitzt. Der Inhalt der Röhren wurde vereinigt, filtriert, mit Kalilauge alkalisch gemacht und im Extraktionsapparat mit Äther vollständig extrahiert.

Ein kleiner Teil des ätherischen Auszugs wurde mit ätherischer Pikrinsäurelösung ausgefällt, das gebildete Pikrat abfiltriert und wiederholt aus kochendem Wasser umkristallisiert. Es bildet gelbe, lange Nadeln, die nach orherigem Sintern bei 194—195° schmelzen.

0.1283 g Sbst.: 0.1919 g CO₂, 0.0404 g H₂O. — 0.1187 g Sbst.: 21.6 ccm N (18°, 767 mm).

¹⁾ Am einfachsten dürfte es sein, zu prüfen, ob die von Gerngross als β -Imidazyl- α -methoxy-propionsäure aufgefaßte Verbindung bei der Reduktion die bekannte β -Imidazylpropionsäure oder eine isomere Säure liefert.

$C_{11}H_{11}N_5O_7$. Ber. C 40.60, H 3.41, N 21.55.
Gef. » 40.79, » 3.52, » 21.26.

Die Formel $C_{11}H_{11}N_5O_7$ des Pikrats muß aufgelöst werden in $C_5H_8N_2 \cdot C_6H_3O_7N_3$; die entsprechende Base ($C_5H_8N_2$) ist also ein Äthyl- oder ein Dimethyl-imidazol.

Die Hauptmenge der ätherischen Lösung wurde mit ätherischer Oxalsäure-Lösung ausgefällt und das gebildete Oxalat wiederholt aus verdünntem Alkohol umkristallisiert. Es bildet lange, derbe Prismen, die in Wasser leicht löslich, in absolutem Alkohol, Aceton und Äther unlöslich sind und erst bei 261° unter Zersetzung schmelzen.

Sowohl aus dem Pikrat als auch aus dem Oxalat wurde nach dem früher beschriebenen Verfahren¹⁾ die freie Base bereitet. Sie ist leicht löslich in Wasser und Alkohol, ziemlich leicht löslich in Äther, fast unlöslich in Petroläther. Aus Äther-Petroläther läßt sie sich gut umkristallisieren und wird hierbei in Form von Tafeln und Prismen erhalten. Der Schmelzpunkt liegt bei 120° . Als sekundäre Imidazolbase gibt sie sich dadurch zu erkennen, daß sie mit Zinkhydroxyd-Ammoniak gefällt²⁾ wird und auch eine Diazoreaktion³⁾ liefert. Zur weiteren Charakterisierung wurde noch das in kaltem Wasser schwer lösliche Chloraurat bereitet, das in Prismen kristallisiert und bei $179-180^\circ$ schmilzt. Die erhaltene Base erinnert in ihren Eigenschaften sehr an das von Künne⁴⁾ aus 3-Aminobutanon-(2) dargestellte α, β -Dimethylimidazol, das bei 117° und dessen Chloraurat bei 174° schmelzen soll. Immerhin war ein direkter Vergleich erwünscht. Ich habe darum das α, β -Dimethylimidazol aus Diacetyl, Formaldehyd und konzentriertem Ammoniak nach dem üblichen Verfahren bereitet, die ammoniakalische Lösung eingedampft, mit Kalilauge im Überschuß versetzt und mit Äther extrahiert. Aus der ätherischen Lösung wurde das Oxalat mittels ätherischer Oxalsäure niedergeschlagen und aus verdünntem Alkohol umkristallisiert. Es schmolz wie das oben beschriebene bei 231° . Aus dem Oxalat wurde die freie Base dargestellt und in das Pikrat verwandelt, das in langen Nadeln kristallisierte und wie das oben erwähnte Pikrat nach vorherigem Sintern bei 195° schmolz. Beim Vermischen der beiden Pikrate war keine Schmelzpunktsveränderung zu beobachten. Die aus α -Methylinimidazol erhaltene Base ist also sicher mit dem synthetischen α, β -Dimethyl-imidazol identisch. Zur weiteren Charakterisierung habe ich noch die Nitrate bereitet, die, aus Alkohol-Äther umkry-

¹⁾ Diese Berichte **38**, 1169 [1905] und **39**, 3889 [1906].

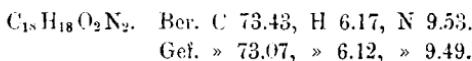
²⁾ Diese Berichte **39**, 3890 [1906]. ³⁾ Diese Berichte **37**, 697 [1904].

⁴⁾ Diese Berichte **28**, 2089 [1895].

stallisiert, in derben Prismen ausfielen, die bei 175—176° unter Zersetzung schmolzen¹⁾.

Endlich habe ich auch die beiden Basen noch mittels Benzoylchlorid und Natronlauge aufgespalten. 2 g α , β -Dimethylimidazol (aus α -Methylimidazol) wurden mit Benzoylchlorid und Natronlauge geschüttelt, das Reaktionsprodukt abfiltriert und, um es von klebrigen Beimengungen zu befreien, mit wenig Äther verrieben. Das in Äther gelöste wurde aus heißem Alkohol umkristallisiert und hierbei in langen Krystallnadeln erhalten, die bei 241° schmolzen. Bei der Analyse erwiesen sie sich als das erwartete Dibenzoyl-butendiamin.

0.1562 g Sbst.: 0.4185 g CO₂, 0.0854 g H₂O. — 0.2037 g Sbst.: 16.5 ccm N (16°, 762 mm).



Das α , β -Dimethylimidazol aus Diacetyl ergab genau dasselbe Produkt.

Ich bin mit Versuchen beschäftigt, zu prüfen, welche Wasserstoffatome im Imidazol und welche Methylgruppen im α , β , μ -Trimethylimidazol sich gegenüber Aldehyden als reaktionsfähig erweisen. Jedenfalls ist es mir bei dem oben geschilderten Versuch nicht gelungen, neben α , β -Dimethylimidazol noch α , μ -Dimethyl- oder α , β , μ -Trimethylimidazol aufzufinden.

Anhangsweise sei über die sehr charakteristischen Nitroderivate der Imidazole berichtet. Schon Rung und Behrend²⁾, sowie Behrend und Schmitz³⁾ haben kurz mitgeteilt, daß man beim Behandeln von Glyoxalin mit Salpetersäure eine Verbindung von der Zusammensetzung des Nitroglyoxalins erhalten könne, welche in Alkohol und Wasser sehr schwer löslich sei und sowohl mit Säuren wie mit Basen Salze zu bilden vermöge; die Alkalosalze seien gelb gefärbt. Im Beilstein⁴⁾ ist das Nitroglyoxalin mit einem Fragezeichen versehen.

Ein sehr ähnlicher Körper läßt sich auch aus dem α -Methylimidazol gewinnen. 10 g α -Methylimidazol wurden mit 30 ccm rauender Salpetersäure (1.50) 30 Minuten auf 80° erhitzt, dann wurde die Lösung vorsichtig unter wiederholtem Zusatz von Wasser eingedampft. Der feste Rückstand, der in kaltem Wasser fast unlöslich war, wurde wiederholt aus 50 Teilen kochenden Wassers umkristallisiert.

¹⁾ Könne gibt für das Nitrat den zu niedrigen Schmelzpunkt 165° an. Auch seine Angabe, α , β -Dimethylimidazol sei in Alkohol schwer löslich, trifft durchaus nicht zu.

²⁾ Ann. d. Chem. **271**, 30 [1892]. ³⁾ Ann. d. Chem. **277**, 338 [1893].

⁴⁾ Beilstein IV, S. 500.

siert. Hierbei bilden sich lange, dünne Prismen, die bei 248° unter Braunkärbung und lebhafter Zersetzung schmelzen. Ausbente 60 %.

0.3248 g Sbst.: 0.4481 g CO₂, 0.1198 g H₂O. — 0.0838 g Sbst.: 24.2 ccm N (16°, 748 mm).

C₄H₅O₂N₃. Ber. C 37.77, H 3.97, N 33.08.

Gef. » 37.62, » 4.13, » 33.21.

Wie die Analyse beweist, stellt die Verbindung ein Mononitro-methyl-imidazol dar. Am Licht färbt sich die ursprünglich farblose Verbindung erst grün und dann braun. In Wasser und Alkohol ist sie schwer löslich, in Äther und Aceton ist sie unlöslich; sie löst sich sehr leicht sowohl in Mineralsäuren als auch in Basen auf: die Lösungen in Mineralsäuren sind farblos, diejenigen in Ammoniak und Kalilauge intensiv gelb gefärbt. Mit Zinkhydroxyd-Ammoniak liefert sie keine Fällung, wohl aber mit Silberoxyd-Ammoniak. Durch Benzoylchlorid und Natronlauge wird sie weder aufgespalten, noch benzoyliert. Beim Behandeln mit Brom liefert sie ein Monobromderivat, das bei ca. 228° unter Zersetzung schmilzt und aus Wasser in fächerförmig angeordneten Prismen krystallisiert.

0.2325 g Sbst.: 42.1 ccm N (15°, 738 mm). — 0.1864 g Sbst.: 0.1704 g Ag Br.

C₄H₄O₂N₃Br. Ber. N 20.40, Br 38.81.

Gef. » 20.61, » 38.90.

Auch das α ,N-Dimethyl-imidazol gibt beim Behandeln mit rauchender Salpetersäure einen ganz ähnlichen Nitrokörper, ein Beweis, daß die Nitrogruppe in diesen Verbindungen nicht etwa am Stickstoff haftet. Das Nitro- α ,N-dimethyl-imidazol ist ziemlich schwer löslich in Äther, in Alkohol und in heißem Wasser. Aus Wasser krystallisiert es in Nadeln von mehreren cm Länge, die bei 160—161° schmelzen.

0.1642 g Sbst.: 0.2583 g CO₂, 0.0744 g H₂O. — 0.1325 g Sbst.: 34.0 ccm N (18°, 763 mm).

C₅H₇O₂N₃. Ber. C 42.53, H 5.00, N 29.79.

Gef. » 42.90, » 5.07, » 29.82.

Das α ,N-Dimethyl-nitroimidazol unterscheidet sich von den nicht am Stickstoff methylierten Nitroimidazolen dadurch, daß es nur mineralsaure, nicht aber Alkalialsalze zu bilden vermag. Mit Silberoxyd-Ammoniak gibt es, wie alle tertiären Imidazole, keine Fällung.

Schließlich habe ich noch das α , μ -Dimethyl-imidazol¹⁾ in der gleichen Weise mit rauchender Salpetersäure behandelt. Auch hier entsteht ein prächtig krystallisierendes Mononitroderivat, das dem

¹⁾ Diese Berichte 39, 3889 [1906].

α -Methylnitroimidazol zum Verwechseln ähnlich ist. Es ist sehr schwer löslich in kaltem Wasser und Alkohol, fast unlöslich in Äther, schmilzt bei 252° und krystallisiert in langen Nadeln.

0.1676 g Sbst.: 0.2596 g CO₂, 0.0763 g H₂O. — 0.1107 g Sbst.: 27.8 ccm N (16°, 765 mm).

C₅H₇O₂N₃. Ber. C 42.53, H 5.00, N 29.79.
Gef. » 42.24, » 5.09, » 29.55.

Für diese Verbindung ist die Konstitution eindeutig als die eines α,μ -Dimethyl- β -nitro-imidazols, $\begin{matrix} \text{CH}_3 \cdot \text{C} \cdot \text{NH} \\ || \\ \text{NO}_2 \cdot \text{C} - \text{N} \end{matrix} \geqslant \text{C} \cdot \text{CH}_3$, festgelegt. Ob auch im Nitroimidazol, im α -Methylnitroimidazol und im α ,N-Dimethyl-nitroimidazol die Nitrogruppe am β -Kohlenstoffatom steht, ist nicht untersucht worden.

Auch das α,μ -Dimethyl- β -nitro-imidazol, dessen farblose, wäßrige Lösung neutral reagiert, löst sich mit intensiv gelber Farbe in Kalilauge auf. Nach Hantzsch¹⁾ sollen die gelben Salze der Nitrokörper die Gruppe C:NO.OK enthalten. Eine solche Formulierung ist aber in den hier besprochenen Fällen nur dann möglich, wenn eine Wanderung der Doppelbindungen im Imidazolring angenommen wird. Dem Kaliumsalz müßte dann die Konstitution $\begin{matrix} \text{CH}_3 \cdot \text{C} \cdot \text{N} \\ || \\ \text{KO.ON:C.N} \end{matrix} \geqslant \text{C} \cdot \text{CH}_3$ zugeschrieben werden, so daß es sich von einem Icimidazol $\begin{matrix} \text{CH} : \text{N} \\ || \\ \text{CH}_2 \cdot \text{N} \end{matrix} \geqslant \text{CH}$ ableiten würde. Die am Stickstoff alkylierten Imidazole können in eine solche Isoform nicht übergehen; tatsächlich sind denn auch, wie oben erwähnt, die N-Alkyl-nitro-imidazole nicht befähigt, mit Alkalien Salze zu bilden.

113. G. Barger: Die Konstitution des »Dichlor-piperonals«.

(Eingegangen am 19. Februar 1909.)

Aus der im vorletzten Hefte dieser Berichte²⁾ enthaltenen Mitteilung Hrn. Pauly's ersehe ich, daß er sich der von Delange³⁾ aufgestellten und alsdann von mir⁴⁾ weiter begründeten Konstitution des »Dichlorpiperonals« anschließt. Nach Hrn. Pauly's Ansicht wäre die Auffassung dieser Verbindung als cyclisches Carbonat noch nicht

¹⁾ Diese Berichte 32, 3137 [1899].

²⁾ Diese Berichte 42, 417 [1909]. ³⁾ Compt. rend. 144, 1278 [1907].

⁴⁾ Journ. Chem. Soc. 93, 563 [1908].