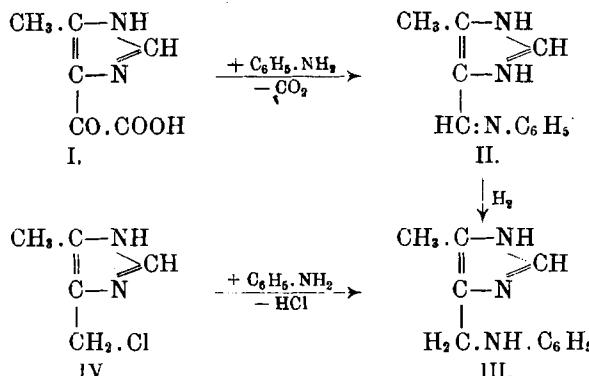


257. Otto Gerngross: Über einige an der Aminogruppe arylierte Derivate des 4(5)-Methyl-5(4)-aminomethyl-imidazols und die Synthese des [β -*p*-Oxyphenyl-äthyl]-[β -4(5)-imidazolyl-äthyl]-amins.

[Aus dem Technisch-chemischen Institut der Technischen Hochschule Berlin.]
(Eingegangen am 8. November 1919.)

In einer früheren Arbeit¹⁾ habe ich durch Erhitzen der β -4(5)-Methyl-imidazolyl-5(4)-glyoxylsäure (Formel I) mit Anilin auf dem Wasserbade unter CO_2 -Abspaltung eine Verbindung erhalten, welcher die Formel eines Anils des 4(5)-Methyl-imidazolyl-5(4)-formdehyds (Formel II) zukommen mußte:



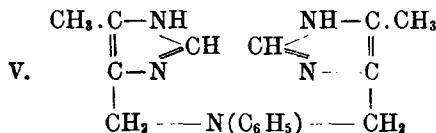
Es war zu erwarten, daß man durch Reduktion dieser Verbindung zu einem in der Aminogruppe substituierten Derivat (Formel III) des 4(5)-Methyl-5(4)-aminomethyl-imidazols gelangen sollte, zu einer Substanz, die in Anbetracht der physiologischen Wirksamkeit der Imidazolyl-alkylamine Interesse bot. Die gewünschte Reaktion gelingt glatt, wenn man das Anil (II) in Mengen, welche zweckmäßig 0.5 g nicht übersteigen dürfen, in einer Wasserstoff-Atmosphäre möglichst rasch mit Natrium in isoamylalkoholischer Lösung reduziert.

Das Arbeiten in so kleinen Portionen und der lange Arbeitsgang für die Herstellung des Ausgangsmaterials sind jedoch für die Gewinnung größerer Mengen dieses Amides unbequem. Ich versuchte daher durch Einwirkung von Anilin auf das durch A. I. Ewins²⁾ leicht zugänglich gewordene 4(5)-Methyl-5(4)-chlormethyl-imidazol (Formel IV) in erheblich einfacherer Weise den gleichen Körper zu erhalten, eine Synthese, die auch Gelegenheit bot, die Richtigkeit der Konstitution der von mir durch die Kondensation von Methylimidazol und Chloral erhaltenen Verbindungen zu erhärten³⁾.

¹⁾ B. 45, 512 [1912]. ²⁾ Soc. 99, 2054 [1911]. ³⁾ B. 45, 512 [1912].

Tatsächlich erhält man bei dieser Reaktion das [4(5)-Methyl-imidazolyl-5(4)-methyl]-anilin (III), das sich mit dem durch Reduktion aus dem Anil (II) entstandenen identisch erweist.

Die Reaktion geht aber nicht glatt von statthen. Bei Verwendung molekularer Mengen von Anilin und Chlorid entsteht vorwiegend das *N*·{Di-[4(5)-methyl-imidazolyl-5(4)-methyl]}-anilin (Formel V):



dessen Bildung jedoch bei Verwendung von Anilin und Chlorid im molekularen Verhältnis 2:1 zurückgedrängt werden kann. Die Trennung der beiden Amine läßt sich durch ihre verschiedene Löslichkeit in Aceton fast quantitativ bewirken.

Die Konstitution der Verbindung (Formel V) als *N*·{Di-[4(5)-methyl-imidazolyl-5(4)-methyl]}-anilin ergibt sich zwanglos aus der Analyse, aus ihrer Entstehungsweise und ihren Eigenschaften. In gutem Einklang mit der Formel steht die Tatsache, daß die Substanz bei vorsichtiger Anwendung der Methode von Schotten-Bau mann, nach der man die Aminogruppe in der Seitenkette von Imidazol-Derivaten¹⁾ bequem substituieren kann, nicht benzoiliert wird. Es ist dies ein Beweis, daß die Aminogruppe in dieser Verbindung (Formel V) erschöpfend substituiert ist, denn auch das Mono-[4(5)-methyl-imidazolyl-5(4)-methyl]-anilin (III) ergibt unter den gleichen Versuchsbedingungen¹⁾ ein Monobenzoylderivat.

Sehr bemerkenswert ist es, daß in den beiden Verbindungen III und V die Imidazol-Ringe vollkommen resistent gegen die Einwirkung von Benzoylchlorid und Natronlauge auch bei Anwendung eines großen Überschusses dieser Reagenzien sind. Die Bamberger'sche Aufspaltung²⁾ des Ringes konnte in keinem Falle beobachtet werden.

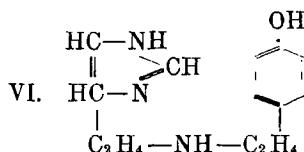
Bei der Einwirkung von β -Phenyl-äthylamin auf das 4(5)-Methyl-5(4)-chlormethyl-imidazol, die ich in Gemeinschaft mit H. Nast ferner studierte, zeigte sich die größere Reaktivität der aliphatischen Aminogruppe im Vergleich zur aromatischen des Anilins, denn im Falle des β -Phenyl-äthylamins ist die Tendenz zur Bildung des zweifach substituierten Amins noch größer als beim Anilin. Doch gelang es auch hier, sowohl das mono-, wie das disubstituierte Produkt zu

¹⁾ O. Gerngross, H. 108, 50 [1919].

²⁾ E. Bamberger, E. Berl. A. 273, 342 [1892]; O. Gerngross, B. 46, 1913 [1913].

fassen und je nach Wahl der Versuchsbedingungen die vorwiegende Bildung der einen oder anderen Verbindung zu regeln. Dahingegen konnte bei der Reaktion zwischen *p*-Phenyldiamin und dem Methyl-imidazolyl-methylchlorid trotz mannigfacher Veränderung der Versuchsbedingungen stets nur die Bildung des *N*-{Mono-[4(5)-methyl-imidazolyl-5(4)-methyl]}-*p*-phenyldiamins beobachtet werden.

Größeres Interesse bot endlich die Synthese des $[\beta\text{-}p\text{-Oxyphenyl-äthyl}]\text{-}[\beta\text{-}4(5)\text{-imidazolyl-äthyl}]\text{-amin}$ (Formel VI), die wir in diesem Zusammenhang durchführten.



In dieser Verbindung sind die beiden pharmakologisch wertvollen Prinzipien des *Secale cornutum*, das $\beta\text{-}[4(5)\text{-Imidazolyl-äthyl}]\text{-amin}$ (*Histamin*) und das $[\beta\text{-}p\text{-Oxyphenyl-äthyl}]\text{-amin}$ (*Tyramin*), gleichsam ineinander substituiert.

Durch 10-stündiges Erhitzen eines 2 Mol. übersteigenden Überschusses von freier β Imidazolyl-äthylamin-Base mit $\beta\text{-}p\text{-Oxyphenyl-äthylchlorid}$ in Methylalkohol auf 100° und Reinigung des Kondensationsproduktes über das Pikrat und Dichlorhydrat gelang es, diesen interessanten Körper als eine schön krystallisierende, in Wasser schwer lösliche Verbindung zu gewinnen.

Das $\beta\text{-}p\text{-Oxyphenyl-äthylchlorid}$ stellten wir nach der vorzüglichen Vorschrift von F. Ehrlich¹⁾ aus dem durch Vergärung²⁾ von Tyrosin gewonnenen Tyrosol dar. Sowohl dieser Forscher als auch J. v. Braun³⁾, der das Chlorid auf anderem Wege hergestellt hat, beschreiben es als ein gelbes, nicht fest werdendes Öl. Wir erhielten diese Verbindung jedoch jedesmal nach einmaligem Destillieren i. V. bei 150° und 10 mm Druck als farbloses Öl, das schon nach kurzer Zeit in der gekühlten Vorlage zu einer festen strahligen Krystallmasse vom Schmp. + 8—9° erstarrte.

¹⁾ F. Ehrlich, P. Pistschimuka, B. 45, 2436 [1912].

²⁾ Für die freundliche Überlassung der nötigen Hefe sind wir der Direktion des Instituts für Gärungsgewerbe in Berlin zu bestem Dank verpflichtet.

³⁾ B. 45, 1274 [1912].

Versuche.

[4(5)-Methyl-imidazolyl-5(4)-methyl]-anilin (Formel III).

a) Reduktion des Anils des 4(5)-Methyl-imidazolyl-5(4)-formaldehyds.

0.5 g des Anils¹⁾ — bei Verwendung wesentlich größerer Mengen sinkt die Ausbeute auf einen geringen Betrag — werden in 7.5 ccm heißem pyridinfreien Isoamylalkohol gelöst und in 7 Portionen bei gelindem Sieden mit 0.5 g sorgfältig von Krusten befreitem Natrium behandelt. Da bei Zutritt von Luft sogleich Braunfärbung der warmen Lösung stattfindet, muß die Operation von Anfang an bis zur erfolgten Abkühlung des Reaktionsgemisches in einer Wasserstoff-Atmosphäre vorgenommen werden. Nachdem alles Natrium verbraucht ist, wird das Gemisch rasch abgekühlt, die erstarrte Masse in 27.5 ccm *n*-HCl gelöst, die Lösung im Vakuum eingedampft und der Rückstand durch wiederholtes Aufnehmen mit absolutem Alkohol, Filtrieren und Wiedereindampfen von Kochsalz befreit. Die zurückbleibende Krystallkruste wird in wenig absolutem Alkohol suspendiert und die Krystallisation durch vorsichtigen Zusatz von etwas Äther vermehrt. Die Ausbeute beträgt 0.35 g, d. i. etwa 50% der theoretisch möglichen.

Das salzaure Salz krystallisiert aus heißem absolutem Alkohol in Gestalt viereckiger Plättchen. Im Schmelzpunktsrohr erhitzt, färbt es sich bei 175° grün, sintert bei 195° und schmilzt bei 199° (korrig. 201°) zu einer gelben, durchsichtigen, blasigen Masse.

Für die Analyse wurde bei 90° im Vakuum getrocknet.

0.1167 g Sbst.: 16.5 ccm N (17°, 745 mm).

$C_{11}H_{13}N_3$, 2HCl. Ber. N 16.16. Gef. N 16.10.

Es ist leicht löslich in Wasser und krystallisiert, in der gleichen Gewichtsmenge siedenden Wassers gelöst, beim Erkalten in Form starker, vierseitiger Prismen. In Methylalkohol ist es ziemlich leicht löslich und daraus durch Zusatz von Essigester oder Äther in Gestalt wetzsteinartiger Plättchen fällbar. In Aceton, Essigester und den meisten anderen organischen Lösungsmitteln ist es so gut wie unlöslich. Beim längeren Liegen an der Luft färbt sich das Dichlorhydrat unter leichter Zersetzung grün.

Versetzt man die wäßrige Lösung des Salzes mit der berechneten Menge *n*-Natronlauge, so fällt die freie Base in Gestalt feiner Nadelchen aus. Sie wird für die Analyse aus absolutem Alkohol umkrystallisiert und getrocknet.

0.1014 g Sbst.: 0.2634 g CO₂, 0.0640 g H₂O. — 0.1054 g Sbst.: 20.3 ccm N (16°, 766 mm).

$C_{11}H_{13}N_3$. Ber. C 70.54, H 7.01, N 22.46.

Gef. • 70.84, » 7.06, » 22.57.

¹⁾ B. 45, 521 [1912].

Die Substanz schmilzt bei 181° (korrig. 183°) zu einer klaren Flüssigkeit; sie ist in heißem Wasser selbst bei Siedehitze sehr schwer löslich. Von siedendem Alkohol braucht sie zur Lösung etwa 7 Gew.-Tl. und krystallisiert aus diesem Mittel beim Erkalten in Form glänzender 4- und 6-seitiger Platten, besonders schön, wenn die Lösung mit etwa 4 Tln. Wasser versetzt wird. Sie ist in etwa 20 Tl. siedenden Acetons löslich und krystallisiert daraus beim Kühlen in Eis langsam in Gestalt moosartig verzweigter Krystalle. In warmem Pyridin ist sie leicht löslich und krystallisiert daraus bei Zusatz von Wasser in atlasglänzenden Plättchen. Sie ist schwerer löslich in siedendem Äther, sehr schwer in Benzol, unlöslich in Ligroin. Die Lösungen der Base reagieren stark alkalisch gegen Lackmus. Mit Diazobenzol-sulfonsäure gibt sie in soda-alkalischer Lösung die bekannte blutrote Färbung. Sie wird selbst von verdünnten schwachen Säuren spielend leicht aufgenommen, ist jedoch in wäßrigen Alkalien unlöslich.

Die Benzoylierung führt zum

N-[4(5)-Methyl-imidazolyl-5(4)-methyl]-benzanilid,
 $\text{CH}_3 \cdot \text{C}_3\text{H}_3\text{N}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{CO} \cdot \text{C}_6\text{H}_5) \cdot \text{C}_6\text{H}_5$.

0.6 g der feingepulverten Base werden in 5.2 ccm 5-proz. Natronlauge (2 Mol.) verteilt und unter Eiskühlung mit 0.74 ccm Benzoylchlorid (2 Mol.) in 16 ccm Äther und 8 ccm 10-proz. Natronlauge (6 Mol.) unter Schütteln in kleinen Portionen versetzt. Beim Verdampfen des Äthers bei Zimmertemperatur scheidet sich das Benzoylderivat aus dem Reaktionsgemische in Form gelblicher Krystallkrusten aus, die nach einmaligem Umkrystallisieren aus der 10-fachen Gewichtsmenge 75-proz. Äthylalkohols 0.6 g wiegen, in glänzenden, starken, quadratischen Platten krystallisieren und im Schmelzpunktsrohr bei 203° (korrig. 206°) zu einer klaren Flüssigkeit, die beim Erkalten krystallinisch erstarrt, schmelzen.

Für die Analyse wird bei 100° getrocknet.

0.1072 g Sbst.: 0.2921 g CO_2 , 0.0579 g H_2O . — 0.1238 g Sbst.: 15.1 ccm N (18°, 760 mm).

$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ON}_2$. Ber. C 74.19, H 5.89, N 14.43.
 Gef. » 74.31, » 6.04, » 14.18.

In reinem Zustand ist die Substanz in Äther schwer löslich, leichter in Aceton und in warmem Chloroform, spielend leicht in Methylalkohol, sehr schwer in Wasser. Aus heißem Essigester krystallisiert sie in Form vierseitiger Prismen. Den Lösungsmitteln erteilt sie starke alkalische Reaktion gegen Lackmuspapier. Sie wird von *n*-Salzsäure mit Leichtigkeit aufgenommen, nicht von Natronlauge.

Durch Zusatz von überschüssiger Natronlauge zur sauren Lösung kann man sie unverändert als feine Nadeln wieder abscheiden.

Beim Versetzen mit der etwa 30-fachen Menge 20-proz. Salzsäure findet vorübergehende Lösung, alsbald aber Abscheidung des salzsäuren Salzes der unveränderten Verbindung in Form großer dicker Prismen statt, die sich aus der heißen salzsäuren Lauge umkristallisieren lassen und bei 230° (corr. 235°) schmelzen. Erst nach längerem Erhitzen mit 20-proz. Salzsäure wird die Benzoylgruppe abgespalten, die also ziemlich fest sitzt — ein sicheres Zeichen, daß sie nicht in den Imidazolring, sondern in die Seitenkette eingetreten ist. Denn die bisher bekannt gewordenen einfachen 1-Benzoyl-imidazol-Derivate¹⁾ sind sehr empfindliche Substanzen, während hingegen das in der Seitenkette benzoilierte *exo*-Benzoyl-histidin und *exo*-Benzoyl-histamin²⁾ erst durch mehrstündigtes Erhitzen mit Säuren hydrolysiert werden.

Auffallend ist es jedoch, daß das *N*-[4(5)-Methyl-imidazolyl-5(4)-methyl]-benzanilid mit Diazobenzol-sulfonsäure weder in soda- noch in natronlauge-alkalischer Lösung kuppelt, obwohl der Imino-Stickstoff im Imidazolring nicht substituiert ist. Diese Anomalie reiht sich an eine ähnliche Beobachtung beim [4(5)-Methyl-imidazolyl-5(4)-carbonsäureester³⁾ und 4(5)-Imidazolyl-carbonsäureester⁴⁾ an.

b) Kondensation von Anilin mit [4(5)-Methyl-imidazolyl-5(4)]-methylchlorid.

5.3 g sorgfältig bei 110° zur Gewichtskonstanz getrocknetes salzsäures [Methyl-imidazolyl]-methylchlorid⁵⁾ werden in 3 ccm trocknem Methylalkohol bei —20° gelöst, rasch mit 5.75 ccm, das ist die auf 2 Mol. berechnete Menge, frisch destilliertem Anilin gemischt, 1/2 Stunde sich selbst überlassen, dann 3 Stunden auf dem Sandbade unter Rückflußkühlung gekocht. Nach dem Eindampfen im Vakuum löst man den zurückbleibenden halbfesten Sirup in 105 ccm Wasser und versetzt langsam unter Eiskühlung mit 56 ccm *n*-Natronlauge, d. i. nicht ganz die auf 2 Mol. berechnete Menge. Bei Zusatz von 1 Mol. NaOH beginnt das Gemisch der Amine auszufallen.

Es wird mit kaltem Wasser gewaschen und bei 100° getrocknet. Die Ausbeute an diesem Rohprodukt beträgt 3.5 g vom Schmp. 173°.

¹⁾ O. Gerngross, B. 46, 1908 [1918].

²⁾ O. Gerngross, H. 108, 50 [1919].

³⁾ O. Gerngross, B. 45, 525 [1912].

⁴⁾ F. L. Pyman, Soc. 109, 186 [1916].

⁵⁾ A. I. Ewings, Soc. 99, 2054 [1911].

Man kocht es mit der 24-fachen Menge Aceton $\frac{1}{2}$ Stunde unter Rückflußkühlung, wobei das Mono-[4(5)-methyl-imidazolyl-5(4)-methyl]-anilin in Lösung geht, und 0.6 g des Di-[4(5)-methyl-imidazolyl-5(4)-methyl]-anilins, d. i. etwa 14% der theoretisch möglichen Menge, vom Schmp. 195° zurückbleiben.

Durch Eindampfen der von dem Disubstitutionsprodukte befreiten Mutterlaugen werden 2.7 g des gewünschten Monosubstitutionsproduktes, also eine Ausbeute von etwa 46% der theoretisch möglichen, gewonnen. Unter Berücksichtigung der bereits abgeschiedenen 0.6 g an Disubstitutionsprodukt berechnet sich die Ausbeute auf 53% der Theorie. Zur Reinigung wird die Base in der 10-fachen Menge absolutem Alkohol gelöst, in die Lösung trockne Salzsäure geleitet, wobei man nach dem Abkühlen quantitativ das Dichlorhydrat vom Schmp. 199° erhält. Durch Lösen in Wasser und Zusatz von verdünntem Ammoniak bis zum eben bleibenden Ammoniak-Geruch wird die freie Base zurückgewonnen, deren Schmelzpunkt bei nochmaliger Umkristallisation aus der 7—8-fachen Menge Alkohol auf 182° (korrig. 184°) steigt.

Für die Analyse werden die glänzenden Krystallplatten bei 100° getrocknet.

0.1455 g Sbst.: 0.3787 g CO₂, 0.0913 g H₂O. — 0.1115 g Sbst.: 0.2841 g CO₂, 0.0701 g H₂O.

C₁₁H₁₃N₃. Ber. C 70.54, H 7.00.

Gef. » 70.99, 70.71, » 7.02, 7.04.

Ein Vergleich der Eigenschaften und der Mischschmelzpunkte der freien Base sowohl wie ihres Dichlorhydrates und Monobenzoylderivates ergibt die völlige Identität der nach Herstellungsweise a und b gewonnenen Körper.

N-{Di-[4(5)-methyl-imidazolyl-5(4)-methyl]}-anilin
(Formel V).

3 g salzaures [4(5)-Methyl-imidazolyl-5(4)-methylchlorid werden in 15 ccm trockenem Methylalkohol gelöst, die Lösung auf —18° gekühlt, mit 1.62 ccm Anilin, d. i. die auf 1 Mol. berechnete Menge, in 3 ccm trockenem Methylalkohol gemischt, einige Zeit sich selbst überlassen und dann 4 Stunden auf dem Sandbade unter Rückflußkühlung gekocht. Nach dem Eindampfen im Vakuum löst man den sirupösen Rückstand in 60 ccm Wasser und versetzt die gekühlte Lösung allmählich mit 34.5 ccm *n*-Natronlauge. Es fallen lange Nadeln aus. Der Niederschlag beträgt nach dem Trocknen etwa 1 g, von dem ein Pröbchen, im Schmelzpunkttröhrchen erhitzt, unscharf zwischen 170° und 181° schmilzt. Durch Auskochen mit 22 ccm Aceton wird die

Substanz von dem in geringer Menge gebildeten Monosubstitutionsprodukt befreit, und man erhält so 0.6 g Di-[4(5)-methyl-imidazolyl-5(4)-methyl]-anilin, d. i. eine Ausbeute von etwa 23 % der nach der Theorie zu erwartenden Menge.

Die neue Verbindung wird für die Analyse aus absolutem Alkohol umgelöst und bei 100° zur Gewichtskonstanz gebracht.

0.1644 g Sbst.: 0.4134 g CO₂, 0.1058 g H₂O. — 0.00673 g Sbst.: 1.427 ccm N (19°, 754 mm, 50-proz. KOH).

C₁₆H₁₉N₃. Ber. C 68.27, H 6.81, N 24.91.

Gef. » 68.58, » 7.20, » 24.59.

Sie ist in etwa 35 Tlu. siedendem Äthylalkohol löslich und kristallisiert beim Einengen der Lösung in Form von Nadelchen, die bei 197—198° (korrig. 199—200°) zu einer klaren Flüssigkeit schmelzen. In Wasser ist sie selbst bei Siedehitze unlöslich; auch von kochendem Aceton wird sie nur sehr wenig aufgenommen, eine Eigenschaft, die eine bequeme Trennung des Di- vom Monosubstitutionsprodukt ermöglicht. Ziemlich leicht wird sie von Methylalkohol gelöst. Diese Lösung reagiert stark alkalisch gegen Lackmuspapier. In Essigester ist sie sehr schwer löslich, in Benzol und Chloroform fast, in Tetrachlorkohlenstoff, Xylol und Ligroin ganz unlöslich. Mit Diazobenzol-sulfonsäure in soda-alkalischer Lösung gibt sie eine blutrote Färbung. Sie ist leicht löslich in Essigsäure, unlöslich in Natronlauge. Durch Benzoylchlorid und Natronlauge wird sie in der Kälte nicht verändert.

In Gemeinschaft mit Hans Nast.

[4(5)-Methyl-imidazolyl-5(4)-methyl]-[β -phenyl-äthyl]-amin, CH₃.C₆H₅N₃.CH₂.NH.C₂H₄.C₆H₅.

3.34 g salzsaures [4(5)-Methyl-imidazolyl-5(4)-methylchlorid, gelöst in 18 ccm trocknem Methylalkohol, werden innerhalb von 45 Minuten unter Umschütteln zu einer auf 1° gehaltenen Lösung von 8.1 ccm β -Phenyl-äthylamin getropft, d. i. etwas mehr als die auf 3 Mole berechnete Menge, gelöst in 75 ccm Wasser und 5 ccm Methylalkohol. Nachdem das Gemisch einige Zeit bei gewöhnlicher Temperatur sich selbst überlassen ist, wird es $\frac{5}{4}$ Stunden auf dem Wasserbade gekocht, alsdann die Flüssigkeit im Vakuum verdampft, der Destillationsrückstand mit wenig absolutem Alkohol verrührt und einige Zeit mit Eis gekühlt. Dabei krystallisiert ein Teil des überschüssigen Phenyl-äthylamins als Chlorhydrat aus, das abgesaugt und mit einem Gemisch von 3 Tln. Aceton und 1 Tl. Alkohol gewaschen wird. Die vereinigten Mutterlaugen werden mit 15.6 g Pikrinsäure

in 150 ccm absolutem Alkohol versetzt und über Nacht sich selbst überlassen. Dabei entsteht eine halbfeste, teilweise krystallinische Masse und darüber eine einheitliche Krystallabscheidung. Die halbfeste Masse — nach dem Trocknen auf Ton 4.2 g — wird durch Kochen mit 18 ccm Aceton und allmählichen Zusatz von 62 ccm Alkohol von harzigen Beimengungen befreit und ergibt im Verein mit der sogleich rein krystallinisch erhaltenen Substanz 7.5 g, d. i. etwa 56 % der nach der Theorie zu erwartenden Menge von [4(5)-Methyl-imidazolyl-5(4)-methyl]-[β -phenyl-äthyl]-amin-Dipikrat.

Das Produkt wird für die Analyse durch Umkrystallisieren aus kochendem Aceton gereinigt und bei 100° getrocknet.

0.1215 g Sbst.: 0.1995 g CO₂, 0.0410 g H₂O.

C₁₃H₁₇N₃, 2C₆H₂(OH)(NO₂)₃. Ber. C 44.56, H 3.44.

Gef. » 44.78, » 3.77.

Das Salz krystallisiert aus Aceton, von dem es bei Siedehitze etwa 60—70 Tle. zur Lösung braucht, in Gestalt von Prismen, die, im Schmelzpunktsrohr erhitzt, bei 204° sintern und bei 208° (corr. 211°) zu einer dunkelbraunen Flüssigkeit schmelzen. Aus siedendem Oxalsäure-äthylester, in dem es leicht löslich ist, kommt es als dicke Krystallplatten heraus. In Eisessig ist es gut löslich, in Äthyl- und Methylalkohol und Essigester auch in der Hitze schwer löslich, unlöslich in Wasser und in Tetrachlorkohlenstoff.

Zur Herstellung des Dichlorhydrates werden 5.4 g des Dipikrates mit der 30-fachen Menge Salzsäure vom spez. Gew. 1.19 gekocht; nach Entfernung der Pikrinsäure durch Abfiltrieren und Ausäthern, wird im Vakuum zur Trockne eingedampft und das Wasser vollständig durch Aufnehmen mit Alkohol und Wiedereindampfen entfernt. So gewinnt man 2 g des gewünschten Chlorhydrates in Form glänzender Krystallblätter.

Für die Analyse wird die Substanz in der etwa 10-fachen Menge etwas Salzsäure-haltigen gewöhnlichen Alkohols gelöst, durch Zusatz der 10-fachen Menge Äther gefällt und im Vakuum bei 100° zur Gewichtskonstanz getrocknet.

0.1036 g Sbst.: 0.2048 g CO₂, 0.0610 g H₂O. — 0.1280 g Sbst.: 15.9 ccm N (20.3°, 766.5 mm).

C₁₃H₁₇N₃, 2HCl. Ber. C 54.15, H 6.65, N 14.59.

Gef. » 53.92, » 6.59, • 14.24.

Die etwas hygrokopische Substanz schmilzt bei 249° (corr. 254°) unter Schäumen zu einer dunkelbraunen Flüssigkeit und ist in Wasser spielend leicht löslich. In 96-proz. Äthylalkohol ist sie leicht löslich und durch Zusatz von Äther in Gestalt schöner sechsseitiger Platten fällbar. In absolutem Äthylalkohol ist sie sehr schwer, dagegen in Methylalkohol auch in der Kälte leicht, in Aceton sehr schwer löslich.

Das Goldsalz erhält man, wenn man eine Lösung von 0.4 g des Dichlorhydrates in 12 ccm Wasser mit 8.4 ccm einer 10-proz. wäßrigen Goldchloridlösung — d. i. die auf 2 Mol. berechnete Menge — versetzt. Es bildet glänzende, gelbe Krystallflitter, die, im Schmelzpunktsrohr erhitzt, bei 212° (korrig. 215°) verschäumen. Das Salz ist in Wasser sehr schwer, in Alkohol leicht, in Methylalkohol sehr leicht löslich.

Für die Analyse wird es bei 100° getrocknet. Es ist nicht hygrokopisch.

0.1063 g Sbst.: 0.0470 g Au.

$C_{13}H_{19}N_3Cl_2$, 2 AuCl₃. Ber. Au 44.06. Gef. Au 44.21.

Aus den Aceton-Mutterlaugen des Mono-[methyl-imidazolyl-methyl]-[phenyl-äthyl]-amin-Pikrates konnten geringfügige Mengen des im Gegensatz zu dem Monosubstitutionsprodukt in Aceton leicht löslichen Di-[methyl-imidazolyl-methyl]-[phenyl-äthyl]-amin-Tripikrates gewonnen werden. Dieses im Folgendem beschriebene Disubstitutionsprodukt entsteht jedoch als Hauptprodukt bei der Reaktion, wenn man auf 1 Mol. salzaures [Methyl-imidazolyl]-methylchlorid 2 Mol. Phenyl-äthylamin einwirken lässt, ohne dauernd für einen möglichst großen Überschuß von Amin im Verlauf der Reaktion zu sorgen.

{Di-[4(5)-methyl-imidazolyl-5(4)-methyl]}-[β -phenyl-äthyl]-amin, $[CH_3.C_3H_2N_2.CH_2]_2N.C_2H_4.C_6H_5$.

3.34 g [Methyl-imidazolyl]-methylchlorid-Dichlorhydrat, bei -18° gelöst in 18 ccm Methylalkohol, werden rasch mit einer auf gleiche Temperatur abgekühlten Lösung von 5.4 ccm (2 Mol.) Phenyl-äthylamin in 15 ccm Methylalkohol vermischt. Nachdem das Gemisch 20 Minuten bei gewöhnlicher Temperatur sich überlassen ist, wird es $\frac{5}{4}$ Stdn. auf dem Sandbade erhitzt und nach dem Erkalten mit einer Lösung von 14.4 g Pikrinsäure in 150 ccm Alkohol versetzt. Über Nacht scheidet sich eine den Boden des Gefäßes überziehende amorphe Kruste und darüber ein krystallinischer Niederschlag ab.

Letzterer wiegt 1.9 g, schmilzt gegen 150° und besteht größtenteils aus Di-[4(5)-methyl-imidazolyl-5(4)-methyl]-[phenyl-äthyl]-amin-Tripikrat. Die amorphe Kruste zeigt nach dem Verreiben mit Äther das Gewicht von 5.5 g. Sie wird mit 28 ccm Aceton gekocht und der Krystallisation überlassen. Zunächst scheiden sich noch 1.4 g des Tripikrates aus, während aus der Mutterlauge 1.2 g von dem oben beschriebenen Mono-[4(5)-methyl-imidazolyl-5(4)-methyl]-[phenyl-äthyl]-amin-Dipikrat und noch 1 g Tripikrat durch fraktionierte Krystallisation gewonnen werden. Durch mehrmaliges Umkrystallisieren aus der 80-fachen Menge Eisessig, in dem etwas Pikrinsäure gelöst ist, wird das Tripikrat für die Analyse gereinigt

und nach Waschen mit Alkohol und Äther im Vakuum bei 100° getrocknet.

0.1588 g Sbst.: 0.2584 g CO₂, 0.0522 g H₂O. — 0.1173 g Sbst.: 18.85 ccm N (11°, 760 mm).

C₁₈H₂₃N₅, 3C₆H₄O₇N₃. Ber. C 43.36, H 3.24, N 19.68.

Gef. » 43.52, » 3.67, » 19.32.

Die Substanz sintert beim Erhitzen im Schmelzpunktsrohr bei 160° und schmilzt bei 174° (korrig. 176°) unter leichtem Schäumen zu einer orangefarbenen Flüssigkeit. Sie bildet, aus heißem Eisessig umkristallisiert, gelbe glänzende Krystallflitter. Durch Versetzen ihrer heißen Acetonlösung mit absolutem Alkohol erhält man sie in Form vierseitiger Tafeln. Von siedendem Aceton braucht sie etwa 10 Tle. zur Lösung. Sie ist in Pyridin auch in der Kälte spielend leicht, in siedendem Oxalsäure-äthylester leicht löslich. In Äthylalkohol und Methylalkohol löst sie sich auch bei Siedehitze nur wenig, desgleichen in Isoamylacetat, Isoamylalkohol und Essigester. In Äther, Chloroform und Ligroin ist das Salz unlöslich.

Die Umwandlung des Tripikrates in das Chlorhydrat geschieht in der üblichen Weise. Das bei vorsichtigem Umkristallisieren aus Alkohol-Äther in warzenförmigen Krystallen erhaltene salzaure Salz erwies sich jedoch als stark hygroskopisch und wurde deshalb direkt in das Chloroplatinat verwandelt.

0.34 g des Chlorhydrates, in wenig wäßrigem Alkohol gelöst, werden mit 5.6 ccm 10-proz. wäßriger Platinchloridlösung versetzt und nach Zusatz von etwas Alkohol aufgekocht. Das erst ölige Chloroplatinat krystallisiert allmählich in Form zarter Platten. Die hygroskopische Substanz wird im Vakuum bei 100° getrocknet.

0.1212 g Sbst.: 0.0383 g Pt.

2C₁₈H₂₃N₅, 3H₂PtCl₆. Ber. Pt 31.66. Gef. Pt 31.60.

Sie schwärzt sich beim Erhitzen im Schmelzpunktsrohr oberhalb 200° und ist bei 270° noch nicht geschmolzen. In Äthyl- und Methylalkohol ist sie auch in der Hitze sehr schwer, in Aceton nicht löslich. In kochendem Wasser ist sie, wie es scheint, unter teilweiser Zersetzung löslich.

N-Mono-[4(5)-methyl-imidazolyl-5(4)-methyl]-*p*-phenylen-diamin, CH₃.C₈H₂N₂.CH₂.NH.C₆H₄.NH₂.

3 g salzaures [Methyl-imidazolyl]-methylchlorid in 15 ccm Methylalkohol werden mit 1.94 g *p*-Phenyldiamin in 18 ccm Methylalkohol, das sind molekulare Mengen, in der beim Di-[methyl-imidazolyl-methyl]-[phenyl-äthyl]-amin beschriebenen Weise miteinander in Reaktion gebracht. Die alkoholische Lösung, welche mit einer krystallinischen Ausscheidung, die größtenteils aus dem Kondensationsprodukt besteht, durchsetzt ist, wird im Vakuum eingedampft und der teilweise krystallinische Rückstand mit wenig absolutem Alkohol auf ein Filter

gebracht, abgesaugt und dann mit kalter, konz. wäßriger Salzsäure digeriert. Dabei scheidet sich das nicht in Reaktion getretene Phenylendiamin als das in wäßriger starker Salzsäure sehr schwer lösliche Dichlorhydrat aus, während das salzaure Salz des Kondensationsproduktes in Lösung bleibt. Die Mutterlauge wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand abermals mit konz. Salzsäure aufgenommen, die Lösung mit wenig Alkohol verdünnt, filtriert, abermals eingedampft, der Rückstand in Alkohol gelöst und die weinrote Lösung mit trockner gasförmiger Salzsäure bei 0° gesättigt. Dabei fällt das Trichlorhydrat des [Methyl-imidazolyl-methyl]-phenylen-diamins in Gestalt vierseitiger, rhombischer Platten aus. Die Ausbeute beträgt 1.5 g, d. i. 27 % der theoretisch möglichen Menge.

Für die Analyse wird die Substanz in möglichst wenig konz. wäßriger Salzsäure, in der sie klar löslich sein muß, gelöst, durch Zusatz von absolutem Äthylalkohol gefällt, mit Salzsäure-haltigem Alkohol und Äther gewaschen und bei 60° im Vakuum über Phosphorpentoxyd getrocknet. Sie ist hygroskopisch.

0.1548 g Sbst.: 0.2423 g CO₂, 0.0763 g H₂O. — 0.1237 g Sbst.: 19.1 ccm N (22.75°, 758 mm). — 0.1232 g Sbst.: 0.1689 g AgCl.

C₁₁H₁₄N₄, 3 HCl. Ber. C 42.37, H 5.50, N 17.99, Cl 34.14.

Gef. » 42.69, » 5.52, » 17.79, » 33.91.

Das Salz ist in Wasser und konz. Salzsäure spielend leicht löslich. In absolutem Äthylalkohol ist es auch in der Siedehitze schwer löslich, leicht löslich jedoch in auch nur wenig Wasser enthaltendem Alkohol. Durch Sättigen dieser Lösung mit Salzsäure wird das Trichlorhydrat abgeschieden. Bringt man die alkoholische Suspension des Salzes durch Zusatz einiger Tropfen verdünnter Salzsäure zur Lösung, so kann man durch vorsichtigen Zusatz von Äther oder Aceton die Verbindung in Gestalt vierseitiger Platten wieder abscheiden. Sie schmilzt im Schmelzpunktsrohr bei 257° zu einer blasen-durchsetzten roten Masse.

In Methylalkohol ist sie viel leichter löslich als in Äthylalkohol, schwer in Isoamylalkohol, nicht löslich in Essigester und Benzol.

Zur Darstellung des Dipikrates löst man 0.4 g des Trichlorhydrates in der 100-fachen Menge Wasser und versetzt die Lösung mit einer heißen Lösung von 0.64 g Pikrinsäure, d. i. die auf 2 Mol. + 10 % berechnete Menge, in 60 ccm Wasser. Das Salz fällt in Gestalt gelber, einheitlicher, großer Spieße aus. Auf diese Weise wird es sogleich rein gewonnen, denn der bei 215—216° (korrig. 219—220°) liegende Schmelzpunkt ändert sich nicht mehr bei weiterem Umkristallisieren. Bei Anwendung von mehr als der angegebenen Menge Pikrinsäure und Arbeiten in konzentrierteren Lösungen erhält man das Dipikrat erst nach mehrmaligem verlustreichen Umkristallisieren aus heißem Wasser in analysenreinem Zustand. Es wird für die Analyse bei 150° getrocknet, wobei die gelbe Farbe in rotbraun übergeht.

0.1541 g Sbst.: 0.2362 g CO₂, 0.0420 g H₂O. — 0.1467 g Sbst.: 25.8 ccm N (18°, 770 mm).

C₁₁H₁₄N₄, 2 C₆H₃O₇N₃. Ber. C 41.80, H 3.05, N 21.22.
Gef. » 41.82, » 3.05, » 21.12.

Das Dipikrat ist in etwa 60 Tln. heißen Wassers löslich und krystallisiert daraus beim Erkalten in Nadelform. Aus siedendem absolutem Alkohol und Eisessig, in denen es mäßig löslich ist, krystallisiert es als rote Platten. Leicht löst es sich in Aceton, recht gut auch in heißem Methylalkohol, sehr schwer in Essigester, gar nicht in Äther.

[β -*p*-Oxyphenyl-äthyl]-[β -4(5)-imidazolyl-äthyl]-amin
(Formel VI.).

Die ziemlich großen Mengen freier Histamin-Base, die zur Ausarbeitung des in Folgendem beschriebenen Verfahrens nötig waren, stellten wir durch Zersetzung der wäßrigen Lösung des [Imidazolyl-äthyl]-amin-Dichlorhydrates mit Soda und Extraktion des zur völligen Trockne eingedampften Gemisches mit absolutem Alkohol, in dem die Base leicht löslich ist, her. Die von F. L. Pymann¹⁾ zuerst zur Isolierung der freien Base angegebene Methode, bei welcher vom Dibromhydrat ausgegangen und mit Chloroform extrahiert wird, eignet sich weniger zur Gewinnung größerer Mengen an freier Histamin-Base, da diese in reinem Zustand selbst von kochendem Chloroform nur schwer aufgenommen wird. Es ist jedoch bei dem von uns angewandten Alkohol-Extraktionsverfahren durch wiederholtes Lösen der Base in absolutem Alkohol, Zusatz von etwas trocknem Äther und Filtrieren genauestens dafür zu sorgen, daß Kochsalz und überschüssige Soda vollkommen abgeschieden werden.

8.2 g krystallisierte Histamin-Base, welche durch längeres Erhitzen im Hochvakuum bei 80° zur Gewichtskonstanz gebracht sind, werden mit 4.6 g β -*p*-Oxyphenyl-äthylchlorid in 40 ccm trocknem Methylalkohol im Einschlußrohr 10 Stdn. auf 100° in der Wasserbad-Kanone erhitzt. Die braunrot gefärbte, im auffallenden Licht grün fluoreszierende Lösung wird mit alkoholischer Salzsäure angesäuert, im Vakuum eingedampft, der teilweise krystallinische Rückstand in 60 ccm absolutem Äthylalkohol suspendiert und bei 0° mit trocknem Salzsäuregas gesättigt. Dabei fällt der größte Teil des nicht in Reaktion getretenen Histamins als Dichlorhydrat aus. Man saugt es nach längerem Stehen im Eisschrank ab, dampft die Mutterlauge im Vakuum ein, nimmt den sirupösen Rückstand in 20 ccm Alkohol auf und wiederholt die Fällung mit Salzsäure. So gelingt es quantitativ, das [β -Imidazolyl-äthyl]-amin-Dichlorhydrat zu beseitigen. Dies

¹⁾ Soc. 101, 543 [1912].

ist für die Isolierung des gewünschten synthetischen Produktes als Dipikrat von größter Wichtigkeit, da die Pikrate der beiden Substanzen ähnliche Löslichkeitsverhältnisse aufweisen und nur schwer zu trennen sind.

Die alkoholische Mutterlauge wird nun zur Verdrängung der überschüssigen Salzsäure mehrmals im Vakuum mit Wasser eingedampft, der zurückbleibende Sirup in 100 cm heißem Wasser gelöst und mit 13.4 g Pikrinsäure in 900 ccm siedenden Wassers gefällt. Es scheiden sich ein alsbald krystallinisch erstarrendes, orangefarbenes Öl und die ganze Flüssigkeit erfüllende Nadeln von gleicher Farbe ab. Die beiden Produkte werden getrennt von einander mit je 20, bzw. 70 ccm kaltem Methylalkohol digeriert. Das Nichtgelöste, zusammengekommen 9 g, besteht aus dem Dipikrat des [Oxyphenyläthyl]-[imidazolyl-äthyl]-amins, von dem somit 44 % der theoretisch möglichen Ausbeute gewonnen werden.

Für die Analyse wird aus der 80-fachen Menge siedenden Wassers umkrystallisiert und bei 100° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

0.1498 g Sbst.: 0.2402 g CO₂, 0.0484 g H₂O. — 0.1601 g Sbst.: 24.6 ccm N (16°, 762 mm).

C₁₃H₁₇ON₃, 2 C₆H₃O₇N₃. Ber. C 43.53, H 3.36, N 18.29.
Gef. » 43.73, » 3.61, » 18.20.

Die Substanz schmilzt im Schmelzpunktsrohr bei 201^{1/2}° (korrig. 203^{1/2}°) zu einem roten, blasenerfüllten Öl. Von heißem Äthylalkohol braucht sie etwa die 120-fache, von siedendem Methylalkohol die 60-fache, von siedendem Aceton die etwa 30-fache Menge zur Lösung. Sie ist in heißem Amylacetat und Amylbenzoat, sowie in Isoamylalkohol ziemlich schwer löslich, leichter in heißem Eisessig, und krystallisiert aus diesen Mitteln in Form von hellorangeroten Nadeln.

Schon beim Digerieren mit etwa der 15-fachen Menge 5-n. Salzsäure in der Kälte wird das Dipikrat zerlegt. Nach der üblichen Entfernung der abgeschiedenen Pikrinsäure erhält man durch Eindampfen der Lauge im Vakuum das Dichlorhydrat des neuen Körpers.

Für die Analyse wird es aus der zehnfachen Menge kochenden Äthylalkohols, dem einige Tropfen alkoholischer Salzsäure zugefügt werden, umkrystallisiert und bei 100° im Vakuum getrocknet. Es ist nur unwesentlich hygroskopisch.

0.1340 g Sbst.: 0.2533 g CO₂, 0.0727 g H₂O. — 0.1233 g Sbst.: 0.1174 g AgCl.

C₁₃H₁₇ON₃, 2 HCl. Ber. C 51.20, H 6.24, Cl 23.31.
Gef. » 51.51, » 6.06, » 23.56.

Es schmilzt bei 199—200° (korrig. 202—203°) zu einem gelblichen klaren Tropfen und krystallisiert in Form von farblosen Stäbchen mit abgeschrägten Enden. Es ist in Wasser mit neutraler Reaktion spielend leicht, in Methylalkohol sehr leicht löslich, in Aceton und Essigester fast unlöslich. Versetzt

man die wäßrige Lösung mit einem Überschuß an Ammoniak und dampft im Vakuum ein, so krystallisiert nach Zusatz eines Tropfens Wasser beim Reiben aus dem zurückbleibenden Sirup in Gestalt atlasglänzender vierseitiger Plättchen das in Wasser leicht lösliche, alkalisch reagierende Monochlorhydrat vom Schmp. 193° (korrig. 195°) aus.

Man erhält dieses Salz auch durch Lösen der freien Base in der auf 1 Mol. berechneten Menge Salzsäure und Einengen der Lösung auf dem Wasserbade. Es ist in Alkohol schwerer löslich als das Dichlorhydrat. Die beiden Chlorhydrate haben einen ausgesprochen bitteren Geschmack.

Für die Darstellung der freien Base schüttelt man eine $\frac{3}{4}$ % des Chlorhydrates und etwas freie Schwefelsäure enthaltende wäßrige Lösung mit einem Überschuß feingepulverten Silbersulfates, entfernt aus dem Filtrat durch Salzsäure quantitativ das Silber, durch Barytwasser die Schwefelsäure¹⁾ und dampft die Lösung im Vakuum bei 40° bis zur beginnenden Trübung ein. Beim Erkalten krystallisiert das [*p*-Oxyphenyl-äthyl]-[imidazolyl-äthyl]-amin sehr langsam in Gestalt schöner, mikroskopischer, vierseitiger Prismen mit aufgesetzten Kuppen. Sie schmelzen bei 156° (korrig. 157°) zu einem beim Erkalten krystallinisch erstarrenden, gelben Tropfen und ändern diesen Schmelzpunkt nicht mehr bei weiterem Umkristallisieren.

Für die Analyse wird die mit eiskaltem Wasser gewaschene Substanz bei 80° im Vakuum über Phosphorpentoxyd getrocknet.

0.1093 g Sbst.: 0.2718 g CO₂, 0.0720 g H₂O.

C₁₃H₁₇ON₃. Ber. C 67.48, H 7.41.

Gef. » 67.82, » 7.37.

Sie ist in etwa 6 Tln. siedenden Äthylalkohols löslich. Durch sehr vorsichtigen allmählichen Zusatz von Petroläther wird sie als rosettenförmig angeordnete Krystallplatten wieder abgeschieden. Sie ist in Aceton gut, in kochendem Essigester mäßig, in Äther sehr wenig löslich, reagiert stark alkalisch und löst sich leicht in Säuren und Alkalien. Mit Diazobenzol-sulfonsäure in alkalischer Lösung gibt sie ebenso wie das salzsaure Salz eine blutrote Färbung, mit Millonschem Reagens die bekannte Rotfärbung. Das Dichlorhydrat gibt in konzentrierten Lösungen mit Eisenchlorid eine wenig charakteristische, braungrüne Färbung.

¹⁾ B. 45, 516 [1912].