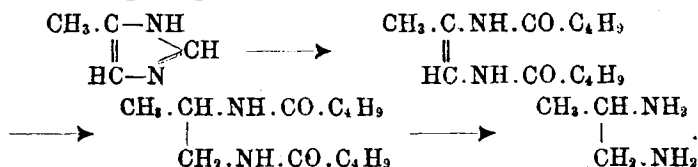


**406. A. Windaus und W. Langenbeck: Über das Verhalten einiger aus Imidazolen bereiteter Bis-[benzoyl-amino]-äthylen-Derivate gegenüber Säure-anhydriden.**

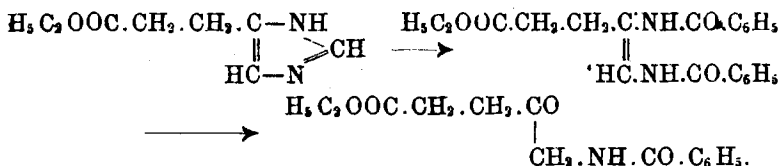
[Aus d. Allgem. Chem. Laborat. d. Universität Göttingen.]

(Eingegangen am 21. Oktober 1922.)

Die bei der Aufspaltung der Imidazole mit Säurechloriden erhaltenen Bis-[acyl-amino]-äthylen-Derivat sind in einer früheren Arbeit<sup>1)</sup> nach zwei Richtungen untersucht worden: Einmal sind sie in die entsprechenden gesättigten Diamine verwandelt worden, z. B.:

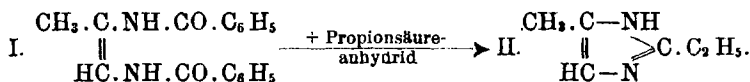


Die Reaktion ermöglicht also den Ersatz des Imidazoly-Restes durch den  $\alpha, \beta$ -Diamino-äthyl-Rest. Ferner sind die Bis-[benzoyl-amino]-äthylen-Derivate durch Behandeln mit alkoholischer Salzsäure in  $\alpha$ -[N-Benzoyl-amino]-ketone übergeführt worden, z. B.:



Diese Umsetzung ist also eine Umkehrung der Imidazol-Synthese aus  $\alpha$ -Amino-ketonen.

Wir haben jetzt noch eine dritte Reaktion der Bis-[benzoyl-amino]-äthylen-Derivate studiert, nämlich ihr Verhalten gegenüber Säure-anhydriden der Fettreihe. Hierbei entstehen Imidazole, die in 2-Stellung das Alkyl der verwendeten Fettsäure tragen, z. B.:



Diese Umsetzung bietet zwar nichts grundsätzlich Neues, sie ist aber, soweit wir wissen, bisher nicht durchgeführt worden und wird möglicherweise präparatives Interesse gewinnen, da sich auf diesem Wege so wichtige Stoffe wie Histamin und Histidin in ihre am Koh-

<sup>1)</sup> B. 54, 2745 [1921].

lenstoffatom 2 alkylierten Homologen verwandeln lassen. Das hier mitgeteilte Verfahren führt also zu demselben Ergebnis wie die Methode von Wallach<sup>1)</sup>, nach welcher 1-Alkyl-imidazole beim Leiten durch ein glühendes Rohr in 2-Alkyl-imidazole übergeführt werden; es verläuft aber bei viel niedrigerer Temperatur und ist daher auch bei empfindlichen Substanzen anwendbar.

### Beschreibung der Versuche.

4(5)-Methyl-imidazol  $\rightarrow$  2,4(2,5)-Dimethyl-imidazol.

5 g aus 4-(bzw. 5)-Methyl-imidazol bereitetes  $\alpha,\beta$ -Bis-[benzoyl-amino]- $\alpha$ -propylen (I.) wurden mit 20 g Essigsäure-anhydrid im Bombenrohr 6 Stdn. auf 180° erhitzt; der Rohrinhalt wurde nach dem Verdünnen mit Wasser auf ein kleines Volum eingedampft, die Lösung von einer kleinen Menge verharzter Substanz abfiltriert, mit einer konz. wäßrigen Pottasche-Lösung versetzt und erschöpfend mit Äther extrahiert. Der getrocknete ätherische Auszug gab mit einer ätherischen Pikrinsäure-Lösung einen reichlichen gelben Niederschlag, der abfiltriert und aus siedendem Wasser umkrystallisiert wurde. Das Pikrat bildete schöne gelbe Blättchen und schmolz bei 142°. In seiner Krystallform und in seinem Schmelzpunkt entsprach es dem seinerzeit beschriebenen 2,4(2,5)-Dimethyl-imidazol-Pikrat<sup>2)</sup>; auch ein Misch-Schmp. der beiden Verbindungen blieb unverändert. Die Ausbeute betrug 46 % d. Th.

0.0883 g Sbst.: 16.5 ccm N (15°, 739 mm).

$C_{11}H_{11}N_5O_7$ . Ber. N 21.54. Gef. N 21.53.

4(5)-Methyl-imidazol  $\rightarrow$  2-Äthyl-4(5)-methyl-imidazol (II.).

6 g  $\alpha,\beta$ -Bis-[benzoyl-amino]- $\alpha$ -propylen (I.) wurden mit 35 g Propionsäure-anhydrid 6 Stdn. im Rohr auf 180° erhitzt. Der Rohrinhalt wurde genau wie im vorigen Falle behandelt; der getrocknete ätherische Auszug lieferte mit einer gesättigten, ätherischen Oxalsäure-Lösung ein weißes Oxalat, das durch Lösen in wenig heißem Wasser und durch Zusatz von Aceton umkrystallisiert wurde; es bildete schöne, farblose Blättchen, die bei 145° schmolzen.

0.0709 g Sbst.: 0.1244 g  $CO_2$ , 0.0401 g  $H_2O$ . — 0.0729 g Sbst.: 9.05 ccm N (18°, 745 mm).

$C_8H_{12}N_2O_4$ . Ber. C 47.97, H 6.04, N 14.00.

Gef. > 47.87, • 6.32, > 14.27.

Durch Zusatz von Pottasche zu einer wäßrigen Lösung des Oxalats wurde die Base frei gemacht und mit Äther extrahiert; der

<sup>1)</sup> B. 16, 542 [1883].

<sup>2)</sup> Windaus, B. 39, 3890 [1906].

ätherische Auszug hinterließ nach dem Verdunsten ein schwach gelbliches Öl, das im Vakuum destilliert wurde; das farblose Destillat erstarrte im Exsiccator über konz. Schwefelsäure zu einer farblosen, hygroscopischen Krystallmasse, die schwer in Äther, sehr leicht in Alkohol und Wasser löslich war. Der Schmp., der bei 45° gefunden wurde, ist wegen der hygroscopischen Eigenschaften des Stoffes vielleicht etwas zu niedrig. Die Ausbeute war 58% d. Th.

Das Pikrat wurde in der Weise bereitet, daß eine konz. wäßrige Lösung des Oxalats mit einer kalt gesättigten wäßrigen Pikrinsäure-Lösung in geringem Überschuß versetzt wurde. Das alsbald ausfallende Salz wurde aus heißem Wasser umkrystallisiert, so in flachen, gelben Prismen gewonnen, die bei 131° schmolzen.

3.787 mg Sbst.: 5.880 mg CO<sub>2</sub>, 1.329 mg H<sub>2</sub>O. — 0.0409 g Sbst.: 7.35 ccm N (21°, 744 mm).

C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>. Ber. C 42.46, H 3.86, N 20.65.

Gef. » 42.93, » 3.93, » 20.43.

Das Hydrochlorid bildet hygroscopische Blättchen vom Schmp. 132°, auch das salpetersaure Salz krystallisiert gut und schmilzt bei 129°.

#### 4(5)-Äthyl-imidazol → 2-Methyl-4(5)-äthyl-imidazol.

Das nach Kolshorn<sup>1)</sup> dargestellte 4(5)-Äthyl-imidazol wurde mit Benzoylchlorid und Natronlauge zum α,β-Bis-[benzoyl-amino]-α-butylen, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.CO.NH.CH:C(NH.CO.C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).CH<sub>2</sub>.CH<sub>3</sub>, aufgespalten. Das Reaktionsprodukt wurde mehrmals aus verd. Alkohol umkrystallisiert und so in Nadeln vom Schmp. 146° erhalten.

0.0922 g Sbst.: 0.2489 g CO<sub>2</sub>, 0.0501 g H<sub>2</sub>O. — 4.4491 mg Sbst.: 0.378 ccm N (20°, 755 mm).

C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>. Ber. C 73.46, H 6.17, N 9.53.

Gef. » 73.65, » 6.08, » 9.71.

3 g des α,β-Bis-[benzoyl-amino]-α-butylen wurden 14 Stdn. mit überschüssigem Essigsäure-anhydrid auf 140° erhitzt; der Rohrinhalt wurde in der üblichen Weise behandelt; das aus der ätherischen Lösung erhaltene Oxalat schmolz bei 141°, es wurde mittels einer wäßrigen Pikrinsäure-Lösung in das Pikrat verwandelt und dieses wiederholt aus heißem Wasser umkrystallisiert. Das reine Pikrat krystallisierte in gelben Nadeln und schmolz bei 90–91°.

S.017 mg Sbst.: 1.434 ccm N (21°, 755 mm).

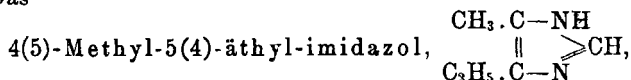
C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>. Ber. N 20.64. Gef. N 20.63.

Durch die hier mitgeteilten Synthesen sind nunmehr folgende sekundäre Imidazole von der Formel C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub> bekannt geworden: das

<sup>1)</sup> B. 37, 2477 [1904].

2.4.5-Trimethyl-imidazol, das 2-Methyl-4(5)-äthyl-imidazol, das 2-Äthyl-4(5)-methyl-imidazol, das 4(5)-Methyl-5(4)-äthyl-imidazol, sowie das 2-*n*-Propyl- und das 2-*i*-Propyl-imidazol. Diese Imidazole interessierten uns aus dem Grunde, weil seinerzeit Windaus und Ullrich<sup>1)</sup> unter den Zersetzungsprodukten der Rhamnose mit Ammoniak neben 4(5)-Methyl-imidazol und 2.4 (2.5)-Dimethyl-imidazol in kleiner Menge ein drittes Imidazol aufgefunden hatten, das die Formel  $C_6H_{10}N_2$  besaß und dessen Pikrat bei 156° schmolz. Windaus und Ullrich hatten bereits gezeigt, daß das neue Imidazol vom Trimethyl-imidazol verschieden sei; sie hatten auf Grund ihrer theoretischen Vorstellungen angenommen, daß es die Formel eines 2-Methyl-4(5)-äthyl-imidazols besitzen würde. Die jetzt durchgeführte Synthese dieser Verbindung zeigt aber, daß diese Vermutung unrichtig war. Auch das 2-Äthyl-4(5)-methyl-imidazol, das wir jetzt ebenfalls synthetisiert haben, ist vom Rhamnose-Imidazol verschieden. Da das Auftreten eines *n*- oder *i*-Propyl-imidazols unter den Zersetzungsprodukten der Rhamnose mit Ammoniak sehr unwahrscheinlich erschien, blieb eigentlich nur noch die Formel eines 4.5-Methyl-äthyl-imidazols für das Rhamnose-Imidazol übrig.

Das



haben Gabriel und Posner<sup>2)</sup> synthetisch bereitet; auf unsere Bitte hat uns Hr. Geheimrat Gabriel eine kleine Menge des Pikrats dieser Base zur Verfügung gestellt, wofür wir ihm vielmals danken. Ein genauer Vergleich der Krystallform, der Schmelzpunkte und des Misch-Schmelzpunktes hat dann mit Sicherheit ergeben, daß das Rhamnose-Imidazol  $C_6H_{10}N_2$  mit dem 4(5)-Methyl-5(4)-äthyl-imidazol identisch ist.

Unter den Zersetzungsprodukten der Rhamnose finden sich also Formaldehyd, Acetaldehyd, Methyl-glyoxal, Methyl-äthyl-glyoxal,  $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_3$ ; diese Spaltstücke setzen sich nun mit Ammoniak zu Imidazolen um; von denen das 4(5)-Methyl-imidazol, das 4.2(5.2)-Dimethyl-imidazol und das 4(5)-Methyl-5(4)-äthyl-imidazol in reinem Zustande isoliert worden sind; die Menge des letzteren ist sehr gering. Die Bildung des Methyl-äthyl-glyoxals aus Rhamnose ist ziemlich unerwartet.

<sup>1)</sup> H. 92, 282 [1914].

<sup>2)</sup> B. 27, 1087 [1894]; Jänicke, B. 32, 1097 [1899].