

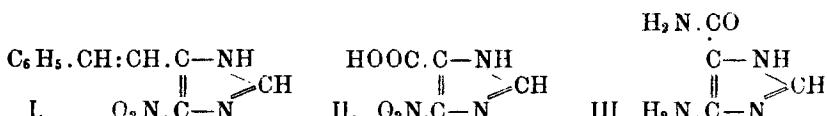
95. A. Windaus und W. Langenbeck:
Über die 4(5)-Nitro-imidazol-5(4)-carbonsäure.

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

(Eingegangen am 27. Januar 1923.)

Die 4(5)-Nitro-imidazol-5(4)-carbonsäure ist zuerst von Windaus und Opitz¹⁾ aus dem schwer zugänglichen 4(5)-[β -Oxy-äthyl]-imidazol und dann von Mörner²⁾ aus Eiweiß beim oxydativen Abbau mit Salpetersäure erhalten worden. Da beide Wege geringe Ausbeuten geben, haben Fargher und Pyman³⁾ versucht, ein ergiebiges Darstellungsverfahren aufzufinden, um von der Nitro-imidazol-carbonsäure ausgehend über die entsprechende Amino-imidazol-carbonsäure die Synthese von Purin-Derivaten durchzuführen. Zur Synthese der Nitro-imidazol-carbonsäure haben die englischen Forscher starke Salpetersäure auf Imidazol-4(5)-carbonsäure, Imidazol-4,5-dicarbonsäure, 4(5)-[β -Amino-äthyl]-imidazol und 4(5)-[Cyan-methyl]-imidazol einwirken lassen; sie haben aber hierbei die gesuchte Säure nicht erhalten und haben daher die geplanten synthetischen Versuche unterlassen.

Wir haben inzwischen ein sehr bequemes Verfahren zur Gewinnung der 4(5)-Nitro-imidazol-5(4)-carbonsäure aufgefunden und wollen es kurz mitteilen, damit die Säure für synthetische Versuche zur Verfügung steht. Unser Ausgangsmaterial ist das aus 4(5)-Methyl-imidazol leicht zugängliche 5(4)-Nitro-4(5)-methyl-imidazol. Es läßt sich zwar nicht direkt zur Nitro-imidazol-carbonsäure oxydieren; dagegen zeigt sich, daß durch die Einführung der Nitrogruppe die Reaktionsfähigkeit der Methylgruppe gegenüber Aldehyden wesentlich erhöht ist⁴⁾. Während die Methylgruppe des 4(5)-Methyl-imidazols mit Aldehyden nicht reagiert⁵⁾, läßt sich die Methylgruppe des Nitro-methyl-imidazols mit Benzaldehyd und anderen Aldehyden kondensieren, besonders leicht bei Zusatz von Piperidin. Das gebildete ungesättigte Reaktionsprodukt, das 5(4)-Nitro-4(5)-styryl-imidazol (I) ist gelb gefärbt, löst sich in Alkalien mit tieforangeroter Frabe und liefert bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat neben Benzoësäure in fast quantitativer Ausbeute die gesuchte 4(5)-Nitro-imidazol-5(4)-carbonsäure (II). Diese ist durch einen Ester



und ein Amid charakterisiert worden; sie ist gegen Kaliumpermanganat und Salpetersäure sehr beständig, beim Erhitzen auf 150° spaltet sie Kohlendioxyd ab und liefert 4(5)-Nitro-imidazol. Durch katalytische

¹⁾ B. 44, 1724 [1911]. ²⁾ H. 101, 19 [1918]; 103, 80 [1918].

³⁾ Soc. 115, 219 [1919].

⁴⁾ Windaus, B. 42, 761 [1909]; Fargher und Pyman, Soc. 115, 234 [1919].

⁵⁾ vergl. das analoge Verhalten der Nitro-toluole: Thiele und Escales, B. 34, 2842 [1901].

⁶⁾ Es tritt vielmehr der organische Rest an das Kohlenstoffatom 5(4) des Kerns, vergl. B. 42, 758 [1909].

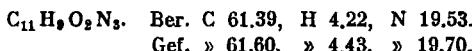
Hydrierung mit Palladium entstehen aus dem Nitro-imidazol-carbonsäure-ester und dem Nitro-imidazol-carbonsäure-amid die entsprechenden Amino-verbindungen, die sich als ziemlich zersetzblich erweisen.

Beschreibung der Versuche.

10 g frisch dargestelltes 4(5)-Nitro-5(4)-methyl-imidazol wurden mit 20 g reinem Benzaldehyd und 1 ccm Piperidin versetzt, die Mischung wurde 1 Stde. auf 150—160° erhitzt und noch einige Male mit kleinen Mengen Piperidin versetzt. Nach der angegebenen Zeit erstarrte der Kolbeninhalt zu einer goldglänzenden Masse; diese wurde mit heißem Alkohol digeriert, abgesaugt, mehrmals mit Wasser ausgekocht und schließlich aus Eisessig umkristallisiert. Die Ausbeute betrug etwa 60%, d. Th.

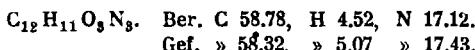
Das so erhaltene 4(5)-Nitro-5(4)-styryl-imidazol bildet goldgelbe Blättchen, die sich von 220° an zersetzen; sie sind fast unlöslich in Wasser und den meisten organischen Lösungsmitteln, etwas leichter lösen sie sich in Eisessig und in Mineralsäuren; in Alkalien lösen sie sich mit orangefarbener Farbe.

0.0795 g Sbst.: 0.1795 g CO₂, 0.0315 g H₂O. — 0.0910 g Sbst.: 15.5 ccm N (16°, 714 mm).



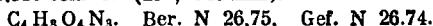
Aus *p*-Anisaldehyd und Nitro-methyl-imidazol entsteht ein sehr ähnliches Kondensationsprodukt, das in orange-gelben Nadeln kristallisiert und bei etwa 296° unter Zersetzung schmilzt.

0.0848 g Sbst.: 0.1813 g CO₂, 0.0384 g H₂O. — 0.0791 g Sbst.: 12.10 ccm N (23°, 751 mm).



5(4)-Nitro-imidazol-4(5)-carbonsäure: 10 g 4(5)-Nitro-5(4)-styryl-imidazol wurden in 50 ccm warmer *n*-Natronlauge gelöst und mit 300 g zerstoßenem Eis versetzt. Hierzu wurde eine Lösung von 20 g Kaliumpermanganat in 400 ccm Wasser langsam und unter Umschütteln zufüßen gelassen; nachdem das überschüssige Kaliumpermanganat mit etwas Ameisensäure reduziert war, wurde das Gemenge auf dem Wasserbade erwärmt, bis sich der Braунstein abgesetzt hatte; dann wurde abgesaugt, das Filtrat mit konz. Salzsäure angesäuert und auf dem Wasserbad auf ein kleines Volum eingedampft; die sich hierbei abscheidenden Krystalle sind ein Gemenge von Nitro-imidazol-carbonsäure und Benzoesäure und werden zur Entfernung der letzteren gründlich mit Äther ausgewaschen. Die Nitro-imidazol-carbonsäure bleibt als schwach gefärbtes Krystallpulver zurück und wird zur vollständigen Reinigung aus Wasser umkristallisiert. Ausbeute 7.2 g. Sie bildet fast farblose Prismen, die gegen Lackmus stark sauer reagieren; sie ist in Wasser und Äther schwer löslich und schmilzt erst oberhalb 300° unter Zersetzung.

2.163 mg Sbst.: 0.515 ccm N (25°, 745 mm).



Nach einstündigem Erhitzen auf 150° hatte die Säure Kohlendioxyd abgespalten, das Reaktionsprodukt erwies sich nach seinem Schmelzpunkt als 4(5)-Nitro-imidazol.

Der Methylester der Säure entsteht leicht, wenn man die Säure 1 Stde. mit 20 Tln. 5-proz. methylalkoholischer Salzsäure kocht. Beim Konzentrieren der Lösung krystallisiert der Ester in farblosen, glänzenden Blättchen, die nach dem Umkristallisieren bei 212–213° schmelzen; sie lösen sich nur sehr schwer in Wasser und in Äther, leichter in Alkohol auf; mit Alkalien entsteht, wie bei der freien Säure selbst, eine tief gelb gefärbte Lösung.

0.1325 g Sbst.: 0.1712 g CO₂, 0.0388 g H₂O. — 2.209 mg Sbst.: 0.480 ccm N (25°, 747 mm).

C₅H₆O₄N₂. Ber. C 35.09, H 2.94, N 24.56.

Gef. » 35.25, » 3.27, » 24.54.

Das 4(5)-Nitro-imidazol-5(4)-carbonsäure-amid kann durch Erhitzen des Methylesters mit Ammoniak auf 120° erhalten werden. Bequemer ist das folgende Verfahren: 5 g Nitro-imidazol-carbonsäure wurden im Kölbenchen mit 6 g Phosphorpentachlorid sehr langsam auf 110° erhitzt, dann wurde das Phosphoroxychlorid durch trocknes Kohlendioxid vertrieben und das zurückbleibende Säurechlorid allmählich in eisgekühltes konz. Ammoniak eingetragen; das Ammoniak wurde verdampft und der Rückstand aus heißem Wasser unter Zusatz von ein wenig Salzsäure umkristallisiert. Das so gewonnene Säure-amid bildet fast farblose Nadeln oder Prismen vom Schmp. 291°, es ist schwer löslich in Wasser und in den üblichen organischen Lösungsmitteln, in Ammoniak und verd. Natronlauge löst es sich leicht.

0.0984 g Sbst.: 0.1114 g CO₂, 0.0238 g H₂O. — 1.947 mg Sbst.: 0.615 ccm N (24°, 755 mm). — 2.933 mg Sbst.: 0.920 ccm N (24°, 755 mm).

C₄H₄O₃N₄. Ber. C 30.76, H 2.58, N 35.90.

Gef. » 30.89, » 2.70, » 36.07, 35.82.

Hydrierung: Wird der Nitro-imidazol-carbonsäure-ester mit Palladiumschwarz und Wasserstoff in absolut. alkoholischer Lösung geschüttelt, nimmt er 3 Mol. Wasserstoff auf; die farblose Lösung des gebildeten 4(5)-Amino-imidazol-5(4)-carbonsäure-methylesters färbt sich an der Luft blau. Auf Zusatz von konz. wäßriger Pikrinsäure-Lösung zu der farblosen alkoholischen Lösung fällt ein Pikrat aus, das aus Wasser in prächtigen gelben Nadeln krystallisiert und bei 235° unter Zersetzung schmilzt; es ist das Salz einer einsäurigen Base.

0.0862 g Sbst.: 0.1128 g CO₂, 0.0210 g H₂O. — 3.800 mg Sbst.: 0.763 ccm N (25°, 747 mm).

C₁₁H₁₀O₉N₆. Ber. C 35.69, H 2.72, N 22.71.

Gef. » 35.71, » 2.72, » 22.68.

Auch ein Hydrochlorid läßt sich erhalten, wenn man in die alkoholische Lösung des Esters Chorwasserstoffgas bis zur stark sauren Reaktion gegen Kongo einleitet und das gebildete Salz durch Zusatz von Äther fällt; das Hydrochlorid schmilzt gegen 210° unter Zersetzung und ist leicht löslich in Wasser und Alkohol.

3.335 mg Sbst.: 0.675 ccm N (22°, 754 mm).

C₅H₈O₂N₃Cl. Ber. N 23.66. Gef. N 23.24.

Bei der katalytischen Hydrierung verhält sich das Nitro-imidazol-carbonsäure-amid sehr ähnlich wie der Methylester. Die alkoholische Lösung des gebildeten 4(5)-Amino-imidazol-5(4)-carbonsäure-amids gibt ein Pikrat, das in kleinen Prismen krystallisiert und sich gegen 240° zersetzt. Bei raschem Arbeiten läßt es sich aus heißem Wasser umkristallisieren, bei längerem Kochen erleidet es eine Zersetzung.

3.902 mg Sbst.: 0.920 ccm N (20°, 752 mm).

C₁₀H₉O₃N₇. Ber. N 27.61. Gef. N 27.18.

Auch ein chlorwasserstoffsaures Salz der Base wurde in ganz ähnlicher Weise, wie oben beschrieben, erhalten.

0,0819 g Sbst.: 0,0893 g CO₂, 0,0345 g H₂O. — 1,175 mg Sbst.: 0,358 ccm N (26°, 750 mm).

C₄H₇ON₄Cl. Ber. C 29,53, H 4,34, N 34,46.
Gef. » 29,75, » 4,71, » 34,32.

Das hier beschriebene 4(5)-Amino-imidazol-5(4)-carbonsäure-amid (III) wird sich vermutlich leicht in Purin-Derivate verwandeln lassen.

96. Géza Zemplén: Synthese einer Säure der Digitoxonsäure-Gruppe.

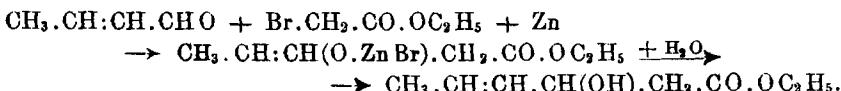
[Aus d. Organ.-chem. Laborat. d. Techn. Hochschule Budapest.]

(Eingegangen am 22. Januar 1923.)

Die Auffindung der natürlichen Digitoxose¹⁾, sowie ihre Überführung in die zugehörige, durch Oxydation mit Brom erhältliche, einbasische Digitoxonsäure²⁾ verdanken wir den schönen Arbeiten von Kiliani. Beide Körper unterscheiden sich von sämtlichen natürlichen Zuckern bzw. Säuren der Zuckergruppe dadurch, daß sie am Kohlenstoffatom 2 keine Hydroxylgruppe tragen. Deshalb gibt die Digitoxose kein Phenylsazon und ist mit der unlängst von Max Bergmann³⁾ und Mitarbeitern genau untersuchten 2-Desoxy-glucose verwandt.

Bergmann hält es für wahrscheinlich, daß ähnliche Körper oder ihre Umwandlungsprodukte eine allgemeinere biologische Rolle spielen: Deshalb nahm ich die schon vor Jahren begonnenen synthetischen Versuche in der Digitoxonsäure-Gruppe wieder auf und schlug folgenden Weg ein:

Die Synthese von Reformatzky⁴⁾ führt vom Crotonaldehyd aus mit Hilfe von Brom-essigester in Gegenwart von Zink zu einem Additionsprodukt, das bei der Zersetzung mit Wasser bzw. verd. Schwefelsäure den Oxy-hydrosorbinsäure-ester liefert:



Die praktische Ausführung der Synthese ist aber leider mit großen Schwierigkeiten verbunden, da sehr oft Zufälligkeiten von wesentlichem Einfluß auf das Resultat sind. Deshalb wollte ich zunächst zu demselben Ester mit Hilfe der Magnesium-additionsverbindung gelangen. Die Resultate waren jedoch noch weniger befriedigend, so daß ich gezwungen war, doch auf Grund der Reformatzkyschen Versuche weiter zu arbeiten. Um den Fachgenossen ähnliche, viele Zeit raubende Mißerfolge zu ersparen, beschreibe ich genau die Darstellung des Oxy-hydrosorbinsäure-esters, der dann als Ausgangsmaterial zu den weiteren Versuchen diente.

Die Oxydationen mit Benzopersäure haben gezeigt, daß dabei in den meisten Fällen an die Doppelbindung zunächst eine Sauerstoffbrücke angelagert werden kann; die so entstandenen Verbindungen gehen

¹⁾ H. Kiliani, B. 31, 2454 [1898]; Ar. 233, 310 [1895]; 234, 273, 481 [1896]; 237, 458 [1899]; B. 32, 2206 [1899]; 34, 3561 [1901]; 38, 4040 [1905].

²⁾ H. Kiliani, B. 38, 4040 [1905]; 41, 656 [1908].

³⁾ M. Bergmann, H. Schotte und W. Lechincky, B. 55, 158 [1922].

⁴⁾ W. Jaworsky und R. Reformatzky, B. 35, 3633 [1902].