

que la molécule primitive. Dans le cas du propane le problème modèle contenant la racine du niveau fondamental a été réduit encore par l'introduction d'un opérateur de symétrie.

D'après le même procédé, on a calculé l'énergie de liaison des molécules suivantes: propène, allène, allylène, diacétylène, cyclopropane et cyclopropène. Les résultats concernant les molécules de la série des paraffines et des oléfines sont en bon accord avec l'expérience (écart 5–7%). Ils sont moins bons dans la série des acétylènes. Les résultats des molécules cycliques sont en désaccord avec les valeurs expérimentales. La divergence est due à la présence du cycle de trois carbones.

Institut de chimie de l'Université de Fribourg (Suisse)

219. Imidazolderivate aus 1-Amino-1-desoxy-D-fructosen

4. Mitteilung über Aminozucker¹⁾

von G. HUBER, O. SCHIER und J. DRUEY

(20. VIII. 60)

In der Natur findet sich eine Reihe von physiologisch wichtigen Pteridinen mit Polyhydroxyalkyl-Seitenketten. Derartige Verbindungen wurden wiederholt als Zwischenstufen der Pteridinbiosynthese postuliert, und es gelingt beispielsweise Folsäure-abhängige Bakterien an 2-Amino-6-hydroxy-8-tetrahydroxybutyl-pteridin zu adaptieren²⁾. Die Biosynthese dieser Pteridine erfolgt wahrscheinlich aus dem AMADORI-Umlagerungsprodukt eines Aldosylamino-pyrimidins durch Ringschluss, eine Reaktion, die auch im Reagensglas gelingt³⁾.

Wir haben verucht⁴⁾, durch Kondensation von AMADORI-Umlagerungsprodukten mit Isocyansäure oder Rhodanwasserstoff Substanzen herzustellen, die mit diesen physiologisch interessanten Produkten strukturelle Ähnlichkeit aufweisen. Die Reaktion führt zu neuartigen, auf anderem Wege nicht oder nur schwer zugänglichen Imidazol-Derivaten und eignet sich überdies vorzüglich zur Charakterisierung und Identifizierung von AMADORI-Umlagerungsprodukten. So konnten wir feststellen, dass das von CAMERON⁵⁾ als D-Glucose-benzylamid angesprochene Kondensationsprodukt von D-Glucose und Benzylamin ebenfalls mit Rhodanwasserstoff ein Imidazol liefert und demnach ein echtes AMADORI-Umlagerungsprodukt ist.

AMADORI-Umlagerungsverbindungen I aus D-Glucose und Aminen⁵⁾ reagieren unter Wasserabspaltung mit Isocyansäure zu 4-D-arabino-Tetrahydroxybutyl-imidazolen II a⁶⁾ und mit Rhodanwasserstoff zu 2-Mercapto-4-D-arabino-tetrahydroxybutyl-imidazol-Derivaten II b.

1) 3. Mitteilung: G. HUBER, O. SCHIER & J. DRUEY, *Helv.* 43, 713 (1960).

2) F. WEYGAND, E. F. MÖLLER & A. WACKER, *Z. Naturforsch.* 4b, 269 (1949).

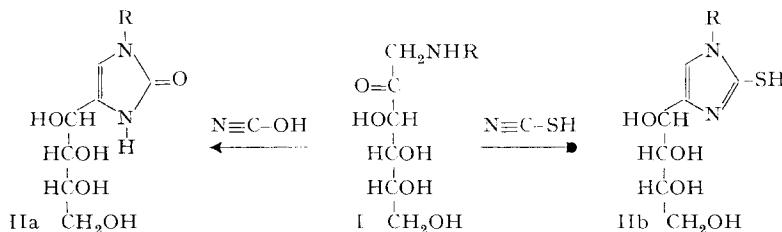
3) Vgl. z. B. F. WEYGAND, A. WACKER & V. SCHMIED-KOWARZIK, *Experientia* 4, 427 (1948); *Chem. Ber.* 82, 25 (1949); H. S. FOREST & J. WALKER, *Nature* 161, 308 (1948); *J. chem. Soc.* 1949, 79, 2077; G. HENSEKE & H. G. PATZWALDT, *Chem. Ber.* 89, 2904 (1956).

4) G. HUBER, *Chimia* 13, 172 (1959).

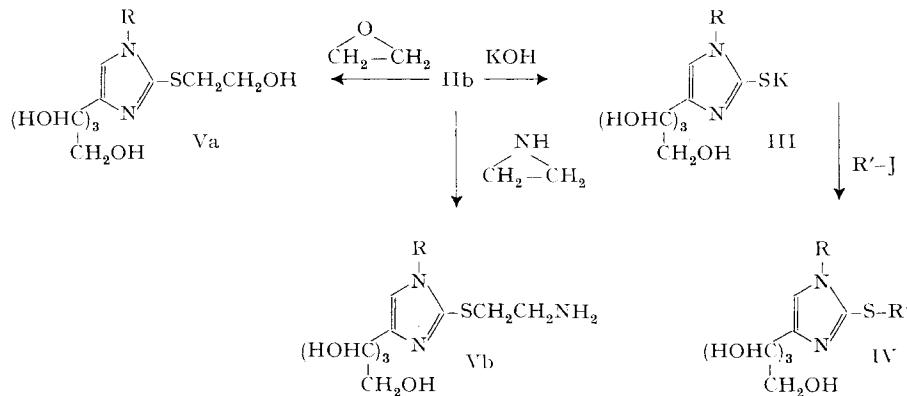
5) C. N. CAMERON, *J. Amer. chem. Soc.* 49, 1759 (1927).

6) J. DRUEY & G. HUBER, *Helv.* 40, 342 (1957).

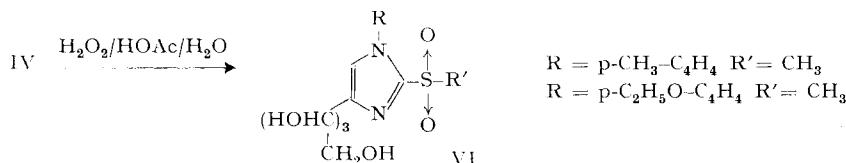
Die Umsetzung von 1-Alkylamino-1-desoxy-D-fructosen zu 1-Alkyl-2-mercaptop-4-D-arabino-tetrahydroxybutyl-imidazolen wurde bereits früher beschrieben¹). Die durch Umsetzung von 1-Aryl- und 1-Benzylamino-1-desoxy-D-fructosen erhaltenen Imidazolderivate sind in Tab. 1 aufgeführt. Bei der Verbindung mit R = Benzyl handelt es sich um das Produkt der Einwirkung von Rhodanwasserstoff auf CARMER'S «D-Glucosebenzylamid»⁵.



Die 2-Mercaptogruppe der Imidazole der Struktur IIb lässt sich leicht veräthern: Die Kaliummercaptate III reagieren mit Alkylhalogeniden zu den S-Alkyläthern der Struktur IV. Mit Äthylenoxyd und Äthylenimin geben Verbindungen vom Typ IIb in neutralem und schwach saurem Milieu die entsprechenden 2-Hydroxyäthyl- und 2-Aminoäthyl-mercaptop-imidazolderivate Va bzw. Vb. Die auf diese Weise hergestellten Substanzen von Typ IV und V werden in der Tab. 2 beschrieben.

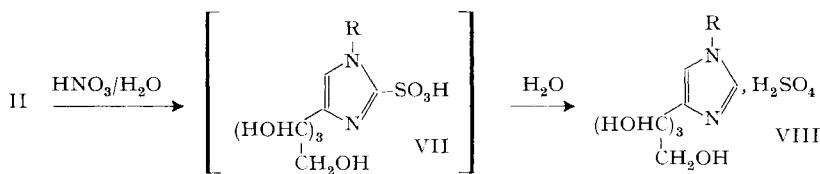


Die 2-Alkylmercapto-imidazole der Struktur IV geben mit Wasserstoffperoxyd in Essigsäure die entsprechenden Sulfone VI.

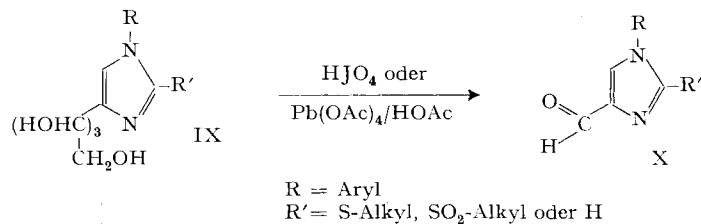


Die Mercaptogruppe der 1-Aryl-2-mercaptop-4-D-arabino-tetrahydroxybutyl-imidazole (IIb) lässt sich mit Salpetersäure zur Sulfosäure-Gruppe oxydieren. Unter den

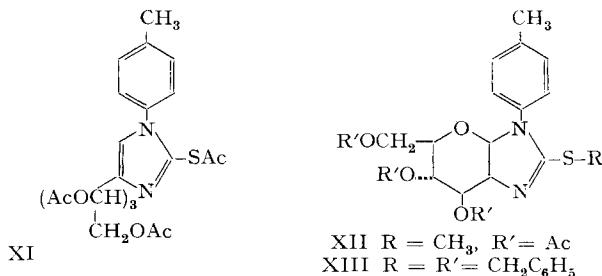
Reaktionsbedingungen kann man die entstehenden Zwischenprodukte, denen wohl die Struktur VII zukommt, nicht isolieren; sie werden hydrolysiert zu den schwefelsauren Salzen der 1-Aryl-4-*d*-*arabino*-tetrahydroxybutyl-imidazole (VIII)⁷. Die Verbindungen der Struktur VIII sind in der Tab. 4 zusammengestellt.



Der *D*-*arabino*-Tetrahydroxybutyl-Rest der Imidazolverbindungen der Struktur IX lässt sich mit Perjodsäure oder Bleitetraacetat in Eisessig oxydieren: Auf diese Weise können sonst schwer zugängliche 4-Formyl-imidazole (X) gewonnen werden. Die Verbindungen vom Strukturtyp X sind in Tab. 5 zusammengestellt.



Bemerkenswert ist das Verhalten der 2-Mercapto-imidazole und 2-Alkylmercapto-imidazole gegenüber Acetylierung mit Essigsäureanhydrid in Pyridin. 1-p-Tolyl-2-mercpto-4-*arabino*-tetrahydroxybutyl-imidazol besitzt vier Hydroxylgruppen und eine Mercaptogruppe und liefert erwartungsgemäss ein Pentaacetat (XI). 1-p-Tolyl-2-methylmercapto-4-*D-arabino*-tetrahydroxybutyl-imidazol dagegen gibt nicht das seinen vier Hydroxylgruppen gemäss Tetraacetat, sondern ein Triacetat. Es scheint, dass in diesem Fall eine Hydroxylgruppe durch Ringbildung (Formel XII) maskiert ist. Bei der Benzylierung von 1-p-Tolyl-2-mercpto-4-*D-arabino*-tetrahydroxybutyl-imidazol erhält man ebenfalls nicht einen Pentabenzyläther, sondern ein Tetrabenzylprodukt. Auch hier scheint die Verätherung der 2-Mercaptogruppe zu einer Maskierung einer Hydroxylgruppe (Formel XIII) zu führen^{8).}



⁷⁾ R. G. JONES, J. Amer. chem. Soc. 71, 383 (1949).

8) Die IR.-Spektren der Imidazalderivate sollen in einer folgenden Arbeit diskutiert werden.

Experimenteller Teil

1. Herstellung der Verbindungen vom Typ IIb (Tab. 1): 10 Millimol 1-Aryl- oder 1-Aralkylamino-1-desoxy-D-fructose werden mit 30 Millimol Ammoniumrhodanid und 15 ml 1N Essigsäure 2½ Std. auf dem Dampfbad erwärmt. Hierauf wird die Reaktionsmischung bei 0° aufbewahrt, das kristalline Produkt abgenutscht und aus 50-proz. wässrigerem Alkohol umkristallisiert. Auf diese Weise erhält man 1-Aryl- oder 1-Aralkyl-2-mercaptop-4-D-arabino-tetrahydroxybutyl-imidazole in Ausbeuten von durchschnittlich 60 bis 70%.

Beispiel: 1-p-Tolyl-2-mercaptop-4-D-arabino-tetrahydroxybutyl-imidazol. 10,8 g 1-p-Tolyl-amino-1-desoxy-D-fructose (40 Millimol), 9,1 g Ammoniumrhodanid (120 Millimol) und 60 ml 1N Essigsäure werden 2½ Std. auf dem Dampfbad erhitzt. Die Reaktionslösung wird 24 Std. bei 0° aufbewahrt. Es kristallisieren 10 g einer Verbindung mit Smp. 193–195°. Durch Umkristallisation aus 50-proz. Alkohol wird der Smp. auf 205–207° erhöht; $[\alpha]_D^{21} = -33^\circ$ ($c = 0,73$ in Pyridin).

Tabelle 1. 1-Aryl- und 1-Benzyl-2-mercaptop-4-D-arabino-tetrahydroxybutyl-Derivate

Struktur IIb R	Bruttoformel	Analyse %								Smp. °C	$[\alpha]_D$ c ~ 1 Pyridin		
		berechnet				gefunden							
		C	H	N	S	C	H	N	S				
Phenyl	C ₁₃ H ₁₆ O ₄ N ₂ S	52,68	5,45	9,45	10,82	52,32	5,58	9,08		179–181			
p-Hydroxy-phenyl	C ₁₃ H ₁₆ O ₅ N ₂ S	49,99	5,16	8,97	10,26	49,68	5,07		10,34	199–200	-30		
p-Chlorphenyl	C ₁₃ H ₁₅ O ₄ N ₂ SCl	47,20	4,57	8,47	9,69	46,92	4,52		9,55	188–189			
p-Tolyl	C ₁₄ H ₁₈ O ₄ N ₂ S	54,18	5,85	9,03	10,33	54,23	6,14	8,93	10,41	205–207	-33		
o-Tolyl	C ₁₄ H ₁₈ O ₄ N ₂ S	54,18	5,85	9,03	10,33	54,18	5,97	8,95		214–216	-30,5		
Benzyl	C ₁₄ H ₁₈ O ₄ N ₂ S	54,18	5,85	9,03	10,33	54,29	5,93	8,86	10,50	180–182	-27,4		
p-[o-Xylyl]	C ₁₅ H ₂₀ O ₄ N ₂ S	55,53	6,21	8,64	9,88	55,71	6,14	8,96	9,70	202–204	-30		
p-Äthoxyphenyl	C ₁₅ H ₂₀ O ₅ N ₂ S	52,93	5,92	8,23	9,42	53,06	6,19	8,42	9,66	214–215			
p-Acetamino-phenyl	C ₁₅ H ₁₉ O ₅ N ₃ S	50,97	5,43	11,89	9,07	50,84	5,47		9,25	247–249			

2. Herstellung der Verbindungen vom Typ IV (Tab. 2): 10 Millimol 1-Aryl-, 1-Alkyl- oder 1-Aralkyl-2-mercaptop-4-D-arabino-tetrahydroxybutyl-imidazol werden 15 Min. mit 25 ml 0,4N methanolischer Kalilauge geschüttelt. Hierauf wird im Vakuum zur Trockene eingedampft. Zum Rückstand werden 50 Millimol Alkylijodid und 25 ml absolutes Benzol gegeben. Die Mischung wird bei Zimmertemperatur 1 Std. geschüttelt oder gerührt und 5 Std. unter Rühren rückfliessend gekocht. Dann wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus Wasser oder Alkohol-Wasser umkristallisiert. Man gewinnt so 1-Aryl-, 1-Alkyl- oder 1-Aralkyl-2-alkylmercaptop-4-D-arabino-tetrahydroxybutyl-imidazole in Ausbeuten von durchschnittlich 70 bis 90%.

Beispiel: 1-p-Tolyl-2-methylmercaptop-4-D-arabino-tetrahydroxybutyl-imidazol. 6,2 g 1-p-Tolyl-2-mercaptop-4-D-arabino-tetrahydroxybutyl-imidazol (20 Millimol) werden mit 50 ml 0,4N methanolischer Kalilauge 15 Min. geschüttelt. Nun wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit 14,1 g (5,7 ml) Methyljodid (100 Millimol) und 50 ml absolutem Benzol versetzt, 1 Std. bei Zimmertemperatur geschüttelt und anschliessend 5 Std. unter Rückfluss gerührt. Die Reaktionsmischung wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus Wasser kristallisiert. Es kristallisieren 4,8 g eines Produktes vom Smp. 173–174°. Nach nochmaliger Umkristallisation aus Wasser erhöht sich der Smp. auf 177–178°, $[\alpha]_D^{27} = -14^\circ$ ($c = 0,946$ in Pyridin).

3. Herstellung der Verbindungen vom Typ Va (Tab. 2): 10 Millimol 1-Aryl- oder 1-Aralkyl-2-mercaptop-4-D-arabino-tetrahydroxybutyl-imidazol, 50 Millimol Äthylenoxyd, 25 ml 50-proz. wässriger Alkohol und ein halber Tropfen 1N wässriger Salzsäure werden 16 Std. bei Zimmertemperatur geschüttelt. Dann wird die Reaktionsmischung im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand aus Alkohol kristallisiert. Auf diese Weise erhält man die entsprechenden 2-Hydroxyäthylmercaptop-Derivate in Ausbeuten von 60 bis 90%.

Beispiel: 1-p-Tolyl-2-hydroxyäthylmercaptop-4-D-arabino-tetrahydroxybutyl-imidazol. 6,2 g 1-p-Tolyl-2-mercaptop-4-D-arabino-tetrahydroxybutyl-imidazol (20 Millimol), 4,4 g Äthylenoxyd (100

Tabelle 2. Thioäther von 2-Mercapto-4-D-arabino-tetrahydroxybutyl-imidazol-Derivaten

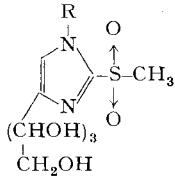
Formelbild	Struktur IV und V		Bruttoformel		Analyse %						[α] _D c ~ 1 Pyridin	
	R	R'	C	H	N	S	Cl	C	H	N	S	
p-Hydroxyphenyl	Cyanomethyl	C ₁₅ H ₁₇ O ₆ N ₃ S	51,27	4,87	11,96	9,13		51,20	4,74	11,84		162-163 -19
p-Chlorphenyl	Cyanomethyl	C ₁₆ H ₁₆ N ₃ SCl	48,72	4,36	11,36	8,67	9,58	48,17	4,40		9,48	217-218
	Hydroxyäthyl	C ₁₅ H ₁₉ O ₄ SCl	48,06	5,11	7,47	8,55	9,46	48,12	5,24		9,52	184-185 -13,9
p-Tolyl	Methyl	C ₁₆ H ₂₀ O ₄ N ₂ S	55,53	6,21	8,64	9,88		55,56	6,08		9,54	177-178 -14
	Athyl	C ₁₆ H ₂₂ O ₄ N ₂ S	56,78	6,55	8,28	9,47		56,92	6,46		9,21	189-190 -14
	Cyanomethyl	C ₁₆ H ₁₉ O ₄ N ₃ S	55,00	5,48	12,03	9,18		54,85	5,45	11,84	9,00	206-207
	Hydroxyäthyl	C ₁₆ H ₂₂ O ₃ N ₂ S	54,22	6,26	7,90	9,05		53,93	6,38	7,92	8,91	165-166 -17,5
	Aminoäthyl	C ₁₆ H ₂₃ O ₄ N ₃ S	54,37	6,56	11,89	9,07		54,64	6,81	12,06		158-159
	Allyl	C ₁₇ H ₂₂ O ₄ N ₂ S, 1/2 H ₂ O	56,80	6,45	7,79	8,92		56,89	6,15	8,17		170-171 -15,8
	Isopropyl	C ₁₉ H ₂₄ O ₄ N ₂ S	57,93	6,82	7,95	9,10		58,13	6,62	8,08		137-138
	n-Butyl	C ₁₈ H ₂₆ O ₄ N ₂ S, 1/2 H ₂ O	56,23	7,34	7,29	8,34		56,34	7,46	7,34		98- 99
	n-Lauryl	C ₂₆ H ₄₂ O ₄ N ₂ S	65,24	8,84	5,85	6,70		65,00	8,91	6,20		100-102 -13,7
o-Tolyl	Hydroxyäthyl	C ₁₆ H ₂₂ O ₅ N ₂ S	54,22	6,26	7,90	9,05		54,00	6,50	7,88		178-179 -14,5
Benzyl	Cyanomethyl	C ₁₆ H ₂₂ O ₆ N ₂ S	54,07	6,52	7,88	9,02		53,81	6,58	7,91		120-122 -20,5
p-(o-Xylyl)	Cyanomethyl	C ₁₈ H ₂₁ O ₄ N ₃ S	56,18	5,82	11,57	8,82		56,38	6,06	8,66		192-193 -19
	Hydroxyäthyl	C ₁₉ H ₂₄ O ₅ N ₂ S	55,42	6,57	7,60	8,70		55,70	6,33	7,70		137-138 -11,4
p-Äthoxyphenyl	Methyl	C ₁₆ H ₂₃ O ₆ N ₂ S	54,22	6,26	7,90	9,05		54,05	6,31		9,10	170-171 - 7,8
	Athyl	C ₁₇ H ₂₄ O ₅ N ₂ S	55,42	6,57	7,60	8,70		55,59	6,53		8,90	173-174 -11
	Cyanomethyl	C ₁₇ H ₂₁ O ₅ N ₂ S	53,81	5,58	11,08	8,45		53,26	5,73		8,19	196-198 - 8
	Hydroxyäthyl	C ₁₇ H ₂₄ O ₄ N ₂ S	53,11	6,29	7,29	8,34		52,73	6,33		7,38	160-161 -11,2
p-Acetamino-phenyl	Cyanomethyl	C ₁₇ H ₂₀ O ₃ N ₄ S	52,03	5,14	14,29	8,17		52,09	5,13	14,07		219-220
	Hydroxyäthyl	C ₁₇ H ₂₃ O ₆ N ₃ S	51,37	5,83	10,57	8,07		51,13	5,98	10,81		200-201 - 8,7
1 Äthyl	Cyanomethyl	C ₁₁ H ₁₇ O ₄ NS	45,98	5,96	14,62	11,16		45,99	6,11		11,24	178-180 -59,7

Millimol), 50 ml 50-proz. wässriger Alkohol und 1 Tropfen 1N Salzsäure werden bei Zimmertemperatur über Nacht geschüttelt. Dann wird im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand aus Alkohol umkristallisiert. Es kristallisieren 6,4 g eines Produktes mit Smp. 172–173°. Bei nochmaligem Umkristallisieren aus Alkohol fällt der Smp. auf 165–166°, $[\alpha]_D^{26} = -17,5^\circ$ ($c = 1,317$ in Pyridin).

4. Herstellung von 1-p-Tolyl-2-aminoäthylmercapto-4-d-arabino-tetrahydroxybutyl-imidazol (Verbindung Vb, Tab. 2): 6,2 g 1-p-Tolyl-2-mercapto-4-d-arabino-tetrahydroxybutyl-imidazol (20 Millimol), 4,3 g Äthylenimin (100 Millimol), 50 ml 50-proz. wässriger Alkohol und 1 Tropfen 1N Salzsäure werden unter Röhren 5 Std. rückfliessend erwärmt. Dann wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus Alkohol kristallisiert. Es resultieren 3,9 g einer Verbindung mit Smp. 155–157°. Nach nochmaligem Kristallisieren aus Alkohol steigt der Smp. auf 158–159°.

5. Herstellung der Verbindungen vom Typ VI (Tab. 3): 10 Millimol 1-Aryl-2-methylmercapto-4-d-arabino-tetrahydroxybutyl-imidazol, 30 ml Eisessig und 6,8 ml 30-proz. wässrige Wasserstoffperoxydlösung (60 Millimol) werden 5 Std. bei 50 bis 60° gehalten. Dann wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus Alkohol kristallisiert. Die Ausbeuten liegen um 50%.

Tabelle 3. 1-Aryl-2-methylsulfon-4-d-arabino-tetrahydroxybutyl-imidazole

Formelbild	Struktur VI R	Brutto- formel	Analyse %								Smp. °C
			berechnet				gefunden				
			C	H	N	S	C	H	N	S	
	p-Tolyl	C ₁₅ H ₂₀ O ₆ N ₂ S	50,55	5,66	7,86	9,00	50,53	5,46	7,78	8,98	181–183
	p-Äthoxy-phenyl	C ₁₆ H ₂₂ O ₇ N ₂ S	49,73	5,74	7,25	8,30	50,51	5,59			8,80

6. Herstellung der Verbindungen vom Typ VIII (Tab. 4): 10 Millimol 1-Aryl-2-mercapto-4-d-arabino-tetrahydroxybutyl-imidazol werden in 5 ml Wasser und 2 ml Salpetersäure 1,5 Std. bei 40 bis 50° gehalten. Dann wird unterhalb 40° im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird aus Alkohol kristallisiert. Man erhält so 1-Aryl-4-d-arabino-tetrahydroxybutyl-imidazole als schwefelsaure Salze in Ausbeuten von durchschnittlich 65%.

Beispiel: 1-p-Tolyl-4-d-arabino-tetrahydroxybutyl-imidazol, H₂SO₄. 3,1 g 1-p-Tolyl-2-mercapto-4-d-arabino-tetrahydroxybutyl-imidazol werden in 5 ml Wasser und 2 ml konz. Salpetersäure 1,5 Std. bei 40 bis 50° gehalten. Dann wird im Vakuum unterhalb 40° eingedampft und der Rückstand aus Alkohol kristallisiert. Man erhält so 2,5 g eines Produktes mit Smp. 195–197°.

1-p-Tolyl-4-d-arabino-tetrahydroxybutyl-imidazol-Base: 3,76 g des obigen Präparates (10 Millimol) werden unter Erwärmen in 20 ml 1N Natronlauge gelöst. Dann wird im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand aus wenig Wasser kristallisiert. Es resultieren 1,25 g einer Verbindung mit Smp. 185–187°.

7. Herstellung der Verbindung vom Typ X (Tab. 5). – a) Durch Bleitetraacetatoxydation: 10 Millimol 1-Aryl-4-d-arabino-tetrahydroxybutyl-imidazol bzw. das entsprechende 2-Alkylmercapto-Derivat werden in 20 ml Eisessig gelöst und mit 33 Millimol Bleitetraacetat in 100 ml Eisessig versetzt. Nach 10 Min. Stehen bei Zimmertemperatur wird Schwefelwasserstoff durchgeperlt und der entstehende Niederschlag abfiltriert. Das Filtrat wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus Alkohol kristallisiert. Ausbeuten 60–70%.

Beispiel: 1-p-Tolyl-2-methylmercapto-4-formyl-imidazol. 3,24 g 1-p-Tolyl-2-methylmercapto-4-d-arabino-tetrahydroxybutyl-imidazol (10 Millimol) werden in 20 ml Eisessig gelöst. Nun werden 19,6 g 74,6-proz. Bleitetraacetat (33 Millimol) in 100 ml Eisessig zugefügt und die Reaktionslösung 10 Min. bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Nach dem Einleiten von Schwefelwasserstoff wird der Niederschlag mit Hilfe von Celite abfiltriert, das Filtrat im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus Alkohol kristallisiert. Es resultieren 1,6 g einer Substanz mit Smp. 108–110°. Nochmalige Kristallisation aus Alkohol ergibt eine Verbindung mit Smp. 115–117°.

Tabelle 4. 4-D-arabino-Tetrahydroxybutyl-imidazol-Derivate

Formelbild	Struktur VIII		Bruttoformel		Analyse %						Smp. °C	[α] _D c ~ 1
	R	Y	C	H	N	S	Cl	C	H	N	S	Cl
	H_2SO_4	$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{N}_2\text{Cl}, \text{H}_2\text{SO}_4$	39,35	4,32	7,06	8,08	8,94	39,53	4,46	7,81	9,26	193-194
p-Chlorphenyl	—	$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{N}_2$	60,42	6,52	10,07			60,18	6,67	10,05		185-187
p-Tolyl	HNO_3	$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{N}_2$	49,26	5,61	12,31			49,30	5,57	11,87		153-155
	H_2SO_4	$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{N}_2, \text{H}_2\text{SO}_4$	44,67	5,36	7,44	8,52		44,67	5,12	7,59		195-197
	H_2SO_4	$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{N}_2, \text{H}_2\text{SO}_4$	44,67	5,36	7,44	8,52		44,87	5,12	7,48		192-194
o-Tolyl	H_2SO_4	$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{N}_2, \text{H}_2\text{SO}_4$	46,15	5,68	7,13	8,21		46,53	5,73	7,38		180-182-20,3 H_2O
p-(o-Xylyl)	H_2SO_4	$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{N}_2, \text{H}_2\text{SO}_4$	44,33	5,46	6,89	7,89		44,70	5,70	6,91		187-189-5,35 Pyr.
p-Athoxypyhenyl	H_2SO_4	$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{N}_3, \text{H}_2\text{SO}_4, \text{H}_2\text{O}$	42,05	5,18	9,18	7,48		42,04	5,21			189-190
p-Acetaminophenyl	H_2SO_4											

Tabelle 5. 4-Formylimidazol-Derivate

Formelbild	Struktur X		Bruttoformel		Analyse %						Smp. °C	
	R	R'	C	H	N	S	Cl	C	H	N	S	Cl
	H	$\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	$\text{C}_{10}\text{H}_7\text{ON}_2\text{Cl}$	58,12	3,41	13,56		17,16	58,19	3,21	13,81	17,27
			$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}\text{Cl}$	50,97	3,92	9,91	11,35	12,54	51,20	4,05	9,83	12,45
p-Tolyl	H	SCH_3	$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ON}_2$	70,95	5,41	15,05		70,73	5,47	15,11		186-187
			$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ON}_2\text{S}$	62,04	5,21	12,06	13,80		62,10	5,47		
			$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{N}_2\text{S}$	54,53	4,58	10,60	12,13		54,59	4,40		
			$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ON}_3\text{S}$	60,68	4,31	16,33	12,47		60,65	4,73	16,05	12,36
	H	SCH_2CN	$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ON}_2$	71,98	6,04	13,99		71,96	5,99	14,17		110-112
p-(o-Xylyl)	H											
p-Nthoxyphenyl	H	SCH_3	$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{N}_2$	66,65	5,59	12,96		66,41	5,59	13,09		137-138
			$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}$	59,52	5,38	10,68	12,22		59,32	5,42	10,44	
			$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}$	60,85	5,84	10,14	11,60		60,88	5,82	10,24	11,39
			$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}_2\text{S}$	57,51	5,51	9,58	10,97		57,25	5,60	9,60	137-139
p-Acetaminophenyl	$\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}_2\text{S}$	55,07	4,95	13,76	10,50		55,13	5,16	13,80		160-162

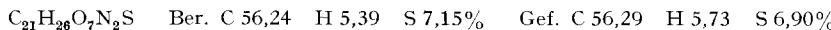
b) Durch *Perjodsäureoxydation*: 10 Millimol 1-Aryl-4-D-arabino-tetrahydroxybutyl-imidazol bzw. das entsprechende 2-Alkylmercapto-Derivat werden mit 7,06 g Natriumperjodat (33 Millimol) und 100 ml 1N Essigsäure unter Eiskühlung 1,5 Std. gerührt. Dann wird mit 0,5 ml Glycerin versetzt und eine weitere Std. unter Eiskühlung gerührt. Die Lösung wird mit 2N Natronlauge auf pH 7-8 gebracht und hierauf mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroformlösung wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird aus Alkohol kristallisiert. Ausbeuten durchschnittlich 70 bis 80%.

Beispiel: 1-p-Tolyl-4-formyl-imidazol. 3,76 g 1-p-Tolyl-4-D-arabino-tetrahydroxyd-imidazolsulfat (10 Millimol) werden mit 7,06 g Natriumperjodat (33 Millimol) und 100 ml eiskalter 1N Essigsäure 1,5 Std. geschüttelt. Die Lösung wird in der oben angegebenen Weise behandelt. Es resultieren 1,5 g einer Verbindung mit Smp. 150-152°.

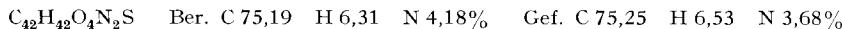
8. Acetylierungs- und Benzylierungs-Versuche. - *Pentaacetyl-1-p-tolyl-2-mercapto-4-D-arabino-tetrahydroxybutyl-imidazol* (XI): 3,1 g 1-p-Tolyl-2-mercapto-4-D-arabino-tetrahydroxybutyl-imidazol (10 Millimol), 20 ml Pyridin und 9,5 ml Essigsäureanhydrid (100 Millimol) werden 1 Tag bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Dann wird die Reaktionsmischung in Eiswasser gegossen. Es wird mit Chloroform ausgeschüttelt, die Chloroformlösung mit Wasser und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Dann wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus wenig Alkohol kristallisiert. Man erhält so 2,36 g (45%) eines Produktes mit Smp. 90-92°. Zur Analyse wird nochmals umkristallisiert.



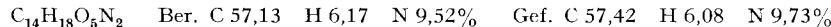
Triacetyl-1-p-tolyl-2-methylmercapto-4-D-arabino-tetrahydroxybutyl-imidazol (XII): 3,24 g 1-p-Tolyl-2-methylmercapto-4-D-arabino-tetrahydroxybutyl-imidazol (10 Millimol), 20 ml Pyridin und 9,5 ml Essigsäureanhydrid (100 Millimol) werden 1 Tag bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Aufgearbeitet wird in der oben angegebenen Weise. Es resultieren 3,62 g (81%) einer Verbindung mit Smp. 101-102°, $[\alpha]_D^{27} = -55,7^\circ$ ($c = 1,004$ in Pyridin).



Tetrabenzyl-1-p-tolyl-2-mercapto-4-D-arabino-tetrahydroxybutyl-imidazol (XIII): 3,1 g 1-p-Tolyl-2-mercapto-4-D-arabino-tetrahydroxybutyl-imidazol (10 Millimol), 11,5 ml Benzylchlorid (100 Millimol) und 25 ml Dioxan werden unter Rühren mit 5,6 g Kaliumhydroxyd (100 Millimol) versetzt. Durch Kühlen wird die Temperatur auf 80 bis 90° gehalten. Hierauf wird unter Einhaltung der gleichen Temperatur 3 Std. gerührt. Zur Entfernung des überschüssigen Benzylchlorids wird nun Wasserdampf durchgeleitet, dann wird mit Chloroform extrahiert, die Chloroformlösung mit Wasser und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gründlich gewaschen und nach Trocknung mit Natriumsulfat im Vakuum zu einem Sirup eingedampft. Man erhält 6,73 g eines gelben Öls mit $[\alpha]_D^{26} = -17,1^\circ$ ($c = 1,255$ in Chloroform).



9. 1-p-Tolyl-4-D-arabino-tetrahydroxybutyl-imidazolon (IIa): 5,4 g 1-p-Tolylamino-1-desoxy-D-fructose (20 Millimol), 6,1 g Kaliumisocyanat (50 Millimol) und 40 ml 1N Essigsäure werden 2 Std. auf dem Dampfbad erwärmt. Beim Stehen bei 0° bilden sich Kristalle, die abgenutscht und aus 50-proz. wässrigem Alkohol umkristallisiert werden. Es resultieren 4,3 g einer Verbindung mit Smp. 186-187°, $[\alpha]_D^{22} = -16^\circ$ ($c = 1,08$ in Pyridin).



Das entsprechende 4-D-arabino-Tetrahydroxybutyl-imidazol-2-on aus Isoglucosamin und Isocyanäure wurde bereits früher beschrieben⁴), ebenfalls das 1-Methyl-4-D-arabino-tetrahydroxybutyl-imidazol-2-on¹.

Die analytischen Daten stammen aus unseren mikroanalytischen Laboratorien (Dres. H. GYSEL und W. PADOWETZ) und die optischen Drehungen aus dem physikalisch-chemischen Laboratorium (Dr. H. HÜRZELER). Diesen Herren danken wir für ihre bereitwillige Hilfe.

SUMMARY

The reactions of isocyanic acid and of thiocyanic acid with the products of AMADORI rearrangements are described. Thiocyanic acid, especially, is well suited for the characterization of fructosamines. By etherification of the mercapto group and exposure to oxidizing agents, the 2-mercaptop-imidazoles can be used for preparation of certain imidazole derivatives which are otherwise difficult to obtain, *e.g.* 4-formyl-imidazole.

Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel
Pharmazeutische Abteilung

220. Strépogénines de la caséine

**II. Valyl-glutaminyl-valyl-leucyl-prolyl-prolyl-prolyl-valyl-prolyl-glutaminyl-lysine (TB- γ 2/6) et
alanyl-glutaminyl-prolyl-valyl-prolyl-tyrosyl-alanyl-prolyl-prolyl-valyl-glutaminyl-arginine (TB- γ 2/5)**

par Pierre Baudet, Rolf Rössler et Emile Cherbiliez

(6 VI 60)

I. Introduction

Dans un mémoire précédent¹⁾, nous avons décrit les méthodes permettant d'isoler d'un hydrolysat trypsinique de caséine, quelques polypeptides neutres et basiques, à action strépogénique.

Le présent mémoire est consacré à l'étude de deux strépogénines basiques de la fraction TB- γ 2 de cet hydrolysat. Rappelons que la fraction que nous avons appelée TB- γ est obtenue à partir des peptides basiques par une électrophorèse à haut voltage à pH 6,5. Fractionnée à son tour par électrophorèse également, mais à pH 2, on sépare de TB- γ , TB- γ 2 qui renferme toute l'activité. Cette dernière fraction contient les deux strépogénines TB- γ 2/5 et TB- γ 2/6 dont l'étude fait l'objet de ce mémoire.

Après leur localisation par la ninhydrine sur une bande découpée dans le phérogramme, les fractions strépogéniques sont élues à partir du papier encore humide, de façon à prévenir leur fixation irréversible sur le support de cellulose. Les éluats sont congelés puis lyophilisés.

Au moyen de 12 électrophorèses pH 6,5 par jour, nous obtenons en 3 semaines (au total 240 opérations), à partir de 9 g de la fraction basique (TB), 0,166 g de TB- γ , fournissant à son tour par électrophorèse à pH 2, 0,089 g de TB- γ 2. Ce cycle est répété de façon à fournir périodiquement une quantité suffisante de TB- γ 2 pour qu'on puisse passer aux dernières étapes de la purification, conduisant aux 2 strépogénines pures.

En pratique, après la réunion de 240 éluats contenant TB- γ , le fractionnement de cette quantité est poursuivi en 8 portions par électrophorèse à pH 2, à 33 volts/cm. On obtient ainsi la fraction TB- γ 2 (qui contient toute l'activité).

¹⁾ PIERRE BAUDET & EMILE CHERBILIEZ, Helv. 43, 904 (1960).