

Über die Cyclisierung von Histidinderivaten

Imidazo(1,5-c)tetrahydro-oxopyrimidin — ein neues bicyclisches Ringsystem

Von

K. Schlögl und H. Woidich

Aus dem II. Chemischen Institut der Universität Wien

(Eingelangt am 7. September 1956)

Cyclisierung von L-Histidin-methylester und Histamin über die (nicht isolierten) N-Phenylthiocarbonyl-derivate (Ia) führt durch intramolekulare Harnstoffbildung zu Derivaten des neuartigen bicyclischen Ringsystems Imidazo(1,5-c)tetrahydro-oxopyrimidin (II, III).

Dieses ist relativ beständig gegen saure Hydrolyse; Einwirkung von basischen Reagenzien (Alkali und Amine) und von Lithiumaluminiumhydrid führt unter Öffnung des Pyrimidininges (zwischen 4 und 5) zur Bildung von 4(5)-substituierten Imidazolderivaten, wobei mit Aminen N-Carbonsäure-amide (V bis IX) und mit LAH in der Seitenkette N-methylierte Produkte (X, XI) entstehen.

Untersuchungen an offenkettigen Modells-substanzen mit ähnlicher Struktur (XVI, XVII) führten zu ähnlichen Ergebnissen — Abspaltung von Imidazol und entsprechender Substitution der zweiten Komponente, die in manchen Fällen primär als Isocyanat abgespalten wird. Für diese Reaktionen wird ein möglicher Mechanismus diskutiert.

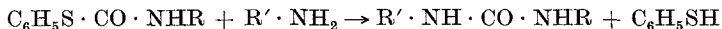
Die R_F -Werte einiger Imidazolderivate wurden bestimmt.

In Fortsetzung früherer Arbeiten, die sich mit heterocyclischen Aminosäurederivaten¹ sowie mit dem Abbau von Histidinpeptiden (über Histidinhydantoine als Zwischenstufen)² beschäftigt hatten, schien es interessant, von Histidin-derivaten ausgehend, das im Titel erwähnte

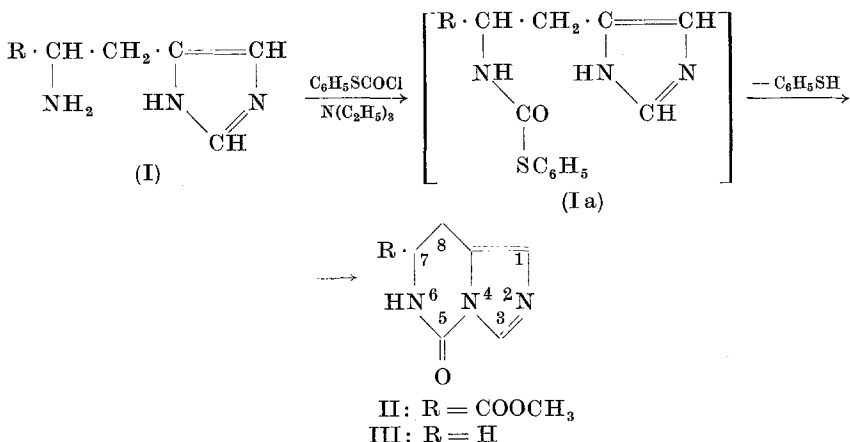
¹ K. Schlögl und G. Karger, Mh. Chem. 82, 799 (1951). — K. Schlögl, J. Derkosch und E. Wawersich, *ibid.* 85, 607 (1954).

² K. Schlögl, F. Wessely und H. Woidich, Mh. Chem. 87, 425 (1956).

neue bicyclische Ringsystem des Imidazo(1,5-c)pyrimidins (II, III) aufzubauen. Der aussichtsreichste Weg hierfür schien über N-Phenylthiocarbonyl-(PTC)-derivate zu führen, da wir einerseits früher zeigen konnten, daß Ringschluß solcher Verbindungen (zu Hydantoinen) sehr leicht erfolgt³, anderseits *Niemann* und Mitarbeiter⁴ N-PTC-Verbindungen zur Synthese von substituierten Harnstoffen mit gutem Erfolg verwendet hatten.



Es mußte also möglich sein, von PTC-Histidinderivaten ausgehend, durch intramolekularen Ringschluß zu den gewünschten heterocyclischen Bicyclen mit einem beiden Ringen gemeinsamen N-Atom zu gelangen. Die Formulierung der Ringschlußreaktion durch Abspaltung von Thiophenol ist formal, Näheres darüber wird später ausgeführt werden.



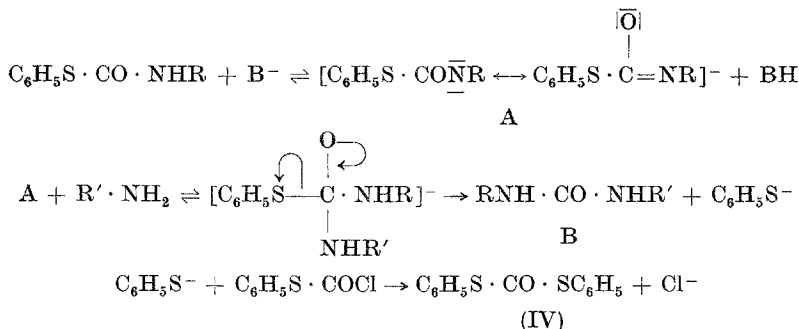
Schon die Umsetzung von molaren Mengen L-Histidin-methylester (I, R = COOCH₃), der aus dem Dihydrochlorid mit Triäthylamin in Freiheit gesetzt und sofort weiter umgesetzt worden war, und PTC-Chlorid führte in mäßigen Ausbeuten zu einer kristallinen Verbindung, die auf Grund der Analysen nicht den gewünschten PTC-Ester (Ia, R = COOCH₃), sondern bereits das Endprodukt (II) vorstellte, das als 7-Carbomethoxy-5-oxo-imidazo(1,5-c)tetrahydropyrimidin zu bezeichnen ist. Auch unter variierten Bedingungen (etwa Umsetzung des freien Esters mit 0,5 Mol PTC-Chlorid) konnte immer nur II isoliert werden; anscheinend ist die Ringschlußtendenz des zweifellos zu postulierenden Zwischenproduktes (Ia) so groß, daß sofort II bzw. III gebildet

³ F. Wessely, K. Schlögl und E. Wawersich, Mh. Chem. **83**, 1439 (1952).

⁴ W. H. Schuller und C. Niemann, J. Amer. Chem. Soc. **75**, 3425 (1953). — D. G. Crosby und C. Niemann, *ibid.* **76**, 4458 (1954).

wird. Als Nebenprodukt fiel Diphenyl-dithiocarbonat (IV) an, dessen Bildung in der Umsetzung von PTC-Chlorid mit dem beim Ringschluß entstehenden Thiophenolation zu suchen ist.

Der Mechanismus der basenkatalysierten Harnstoffbildung aus PTC-Verbindungen und Aminen wird nach *Niemann*⁴ folgendermaßen formuliert:



Unter dem Einfluß des Protonenakzeptors (B^-) entsteht das resonanzstabilisierte Ion (A), das mit dem Amin $\text{R}' \cdot \text{NH}_2$ unter Eliminierung von Thiophenolation den Harnstoff (B) liefert.

Durch die Bildung von IV werden aber 50% des angewandten PTC-Chlorides verbraucht und es mußte also Reaktion von Histidinmethylester mit 2 Mol PTC-Chlorid zu besseren Ausbeuten an dem gewünschten Ring II führen. Tatsächlich erhielten wir bei dem entsprechenden Ansatz 72% d. Th. an II und in fast quantitativer Ausbeute das Diphenyl-dithiocarbonat (IV).

In analoger Weise wurde nun auch aus Histamin (I, $\text{R} = \text{H}$) bei der Umsetzung mit 2 Mol PTC-Chlorid und Triäthylamin das 5-Oxo-imidazo-(1,5-c)tetrahydropyrimidin (III) erhalten.

Wahrscheinlich infolge der größeren Basizität der prim. Aminogruppe des Histamins im Vergleich zu der des Histidinesters erhält man hier bei der Behandlung des Dihydrochlorides mit Triäthylamin im Gegensatz zum Histidinester nur das schwer lösliche Monohydrochlorid und nicht die freie Base. Dadurch wird die Reaktion sehr verlangsamt und die Ausbeuten sinken stark ab. Wird jedoch das freie Histamin selbst zur Reaktion gebracht, dann liegen auch hier die Ausbeuten um 70% und auch hier fällt IV wieder in fast theoretischer Menge als Nebenprodukt an.

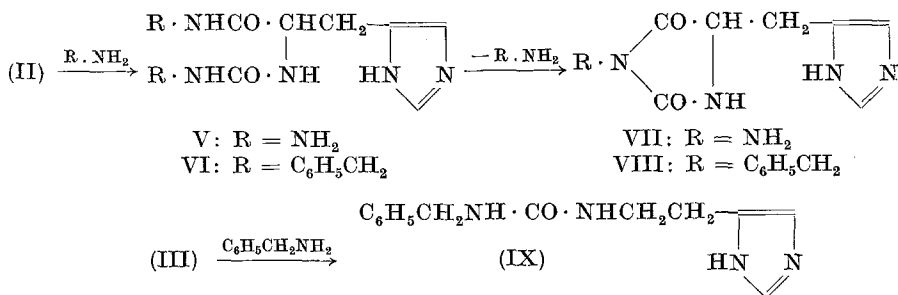
Bei den beiden bicyclischen Heterocyclen II und III handelt es sich um ausgezeichnet kristallisierende und (infolge des kompakten Baues) gut (im Vak.) sublimierbare Verbindungen. II, das ja aus L-Histidinester erhalten wurde, ist optisch aktiv ($[\alpha]_{\text{D}} = +63^\circ$) und (vor allem in Wasser) besser löslich als das relativ schwerlösliche III, das sich aber leicht in verd. Säuren löst. Beide Substanzen geben gut kristallisierende

Monopikrate und keine Farbreaktion mit diazot. Sulfanilsäure (*Pauly-Test*), wie das ja auf Grund des substituierten Imidazol-N zu erwarten war⁵. Ebenso negativ ist die Ninhydrinreaktion. Im UV tritt — außer der Endabsorption — keine charakteristische Absorption auf und die IR-Spektren, über die später ausführlicher berichtet werden wird, sind mit der Struktur in Einklang.

Bei der Chromatographie am Papier fiel auf, daß bei der Verwendung von essigsauen Gemischen keine, wohl aber bei der Verwendung von ammoniakalischem Gemisch (Tabelle 1) mit Ninhydrin schwache, mit diaz. Sulfanilsäure deutliche Flecken erhalten werden konnten.

Auf Grund dieser Tatsachen wurde die Beständigkeit gegen hydrolysierende Agenzien näher untersucht und gefunden, daß II und III gegen saure Hydrolyse relativ stabil sind (erst 4stündiges Erhitzen mit HCl auf 130° führt zur ausschließlichen Bildung von Histidin bzw. Histamin), während die (Pyrimidin)-ringe durch Basen leicht geöffnet werden. So ließ sich der Ester II mit 1 Mol Lauge nicht bevorzugt verseifen, da gleichzeitig auch Ringöffnung eintrat, wie das Vorliegen von Histidin und anderen Spaltprodukten am Papier anzeigte. Auch bei der Behandlung mit 2 Mol Lauge war Histidin (Histamin bei III) das einzige identifizierbare Spaltprodukt.

Eindeutig hingegen waren die Ergebnisse bei der Behandlung mit Benzylamin (von II und III) bzw. Hydrazin (von II) in der Hitze. II gab beim kurzen Erwärmen mit Hydrazin das von uns früher auf anderem Weg² erhaltene Dihydrazid der Histidin-N-carbonsäure (V), bzw. daraus beim Wasserverkochen das entsprechende 3-Amino-hydantoin (VII). Bei der Benzylaminbehandlung konnte nur mehr das Hydantoin (VIII) erhalten werden, da das intermediär anzunehmende Produkt (VI) wahrscheinlich sehr leicht Benzylamin abspaltet — ein Ergebnis, das wir auch bei der Benzylaminbehandlung der später zu besprechenden Modellsubstanz (XVII) erhielten. Das Histaminderivat (III) schließlich lieferte das Benzylamid der Histamin-N-carbonsäure (IX) in glatter Reaktion.



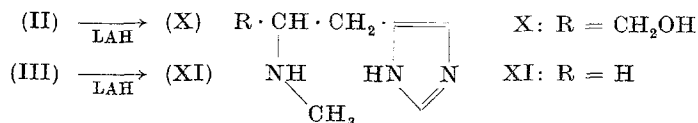
⁵ K. Hofmann, Imidazole and its Derivatives, Part I, S. 136. New York: Interscience. 1953.

Die Formulierungen von VI bzw. IX mit dem Rest $C_6H_5CH_2NH \cdot CO-$ an der primären Aminogruppe und nicht am Imidazol-N sind durch die Ergebnisse der Hydrazinolyse, die zu einer bekannten Verbindung (V) führten und die der unten zu besprechenden $LiAlH_4$ (LAH)-Reduktion gesichert.

Außerdem stehen die Befunde der Hydrolyse und Aminolyse sowohl der Ringverbindungen (II und III) als auch der später zu besprechenden Modellsubstanzen (XVI und XVII) in voller Übereinstimmung mit den Arbeiten von *Wieland*⁶ einerseits und *Staab*⁷ (dessen Untersuchungen uns erst nach Abschluß unserer Arbeit zur Kenntnis kamen) andererseits, die zeigen konnten, daß aus N-acylierten Imidazolen der Acylrest sehr leicht als Carboxylation (mit OH^-)⁷ bzw. als Säureamid (mit Aminen)^{6, 7} abgespalten wird.

Obwohl nach den Analysendaten und den erwähnten Reaktionen kaum ein Zweifel an der angenommenen Struktur der Ringverbindungen (II und III) bestehen konnte, schien es doch interessant, zum weiteren Beweis und um weitere Aufschlüsse über die Stabilität des neuen Ringsystems zu erhalten, die Verbindungen II und III mit LAH zu reduzieren.

In beiden Fällen gab die Reduktion nicht kristallisierende Öle, die jedoch als (Di)-pikrate charakterisiert werden konnten und über diese auch rein erhalten wurden. Zum Unterschied von den Ausgangssubstanzen gaben die Reduktionsprodukte positiven *Pauly*-Test, was für unsubstituierten Imidazol-N beweisend ist⁵. Es war ferner bekannt, daß N-acylierte Heterocyklen mit aromatischem Charakter (wie Pyrrole, Indole, Carbazole und Triazole) bei Reduktion mit LAH den Acylrest unter Freisetzung des Ring-N abspalten⁸, und *Karrer*⁹ erhielt aus Dibenzoylhistidin-methylester Monobenzoylhistidinol — es war also auch hier der Acylrest aus dem Imidazolkern eliminiert worden. Da es sich bei den von uns isolierten Pikraten nicht um das Histidinol bzw. das Histaminpikrat handelte, kamen demnach nur mehr die an den prim. Aminogruppen methylierten Produkte N-Methylhistidinol (X) und N-Methylhistamin (XI) in Frage.



XI war in der Literatur beschrieben¹⁰ und sowohl das Dipikrat wie auch das Hydrochlorid unserer (aus III erhaltenen) Verbindung stimmten in ihren Schmelzpunkten mit den Literaturangaben überein.

⁶ *Th. Wieland* und *G. Schneider*, *Ann. Chem.* **580**, 159 (1953).

⁷ *H. A. Staab*, *Chem. Ber.* **89**, 1927 (1956).

⁸ *V. M. Micovic* und *M. Lj. Mihailovic*, *J. Org. Chem.* **18**, 1190 (1953).

⁹ *P. Karrer*, *M. Suter* und *P. Waser*, *Helv. Chim. Acta* **32**, 1936 (1949).

¹⁰ *B. Garforth* und *F. L. Pyman*, *J. Chem. Soc. London* **1935**, 489.

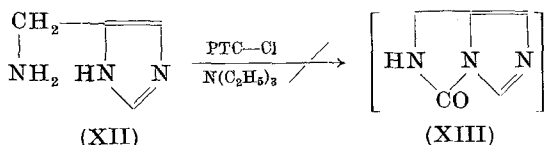
Leider waren Versuche, X und XI durch LAH-Reduktion der N-Carboäthoxyverbindungen¹¹ von L-Histidinmethylester (charakterisiert als Hydrazid) bzw. von Histamin (erhalten als Gemisch der Mono- und Di-Carboäthoxyverbindung) darzustellen, nicht sehr erfolgreich. Die Reduktionsprodukte stellten Gemische dar, in denen laut Papierchromatogramm wohl eine Komponente mit den aus II bzw. III erhaltenen Verbindungen identisch war. Aus dem Carboäthoxy-histamin-Reduktionsprodukt konnte in sehr geringer Menge ein Pikrat isoliert werden, das mit dem Pikrat von XI identisch war.

Durch diese Reduktionsbefunde ist nun auch die — wenn auch sehr unwahrscheinliche — Möglichkeit ausgeschlossen, daß es sich bei unseren Heterocyclen um C-acylierte Produkte (analog den im folgenden zu erwähnenden Verbindungen XIV und XV) handelt, da eine Sprengung einer C—C-Bindung in unserem Fall nicht in Frage kommt, bzw. Reduktion der CO-Gruppen ohne Ringsprengung zu den bereits bekannten Verbindungen XIV bzw. XV hätte führen müssen.

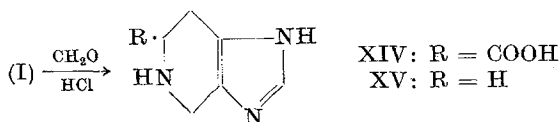
Wie schon aus der großen Bildungstendenz der Verbindungen II und III hervorging, muß es sich bei den Bicyclen um spannungsfreie Ringe handeln, was an Hand von *Stuart-Briegleb-Modellen* auch leicht demonstriert werden kann.

Während sich bei II (bzw. III) der Tetrahydro-oxypyrimidinring glatt konstruieren läßt, ist es unmöglich, einen um eine CH₂-Gruppe ärmeren Ring (XIII) aufzubauen.

Tatsächlich wurde keinerlei definierte Verbindung erhalten, als 4(5)-Aminomethyl-imidazol (XII) mit PTC-Chlorid und Triäthylamin zur Reaktion gebracht wurde.



Ebenso mißlang der Ringschlußversuch mit Methylal und Salzsäure, der beim Histidin und Histamin in einer intramolekularen *Mannich*-Reaktion zu den 1-Imidazo(c)tetrahydropyridinen XIV und XV führt¹².



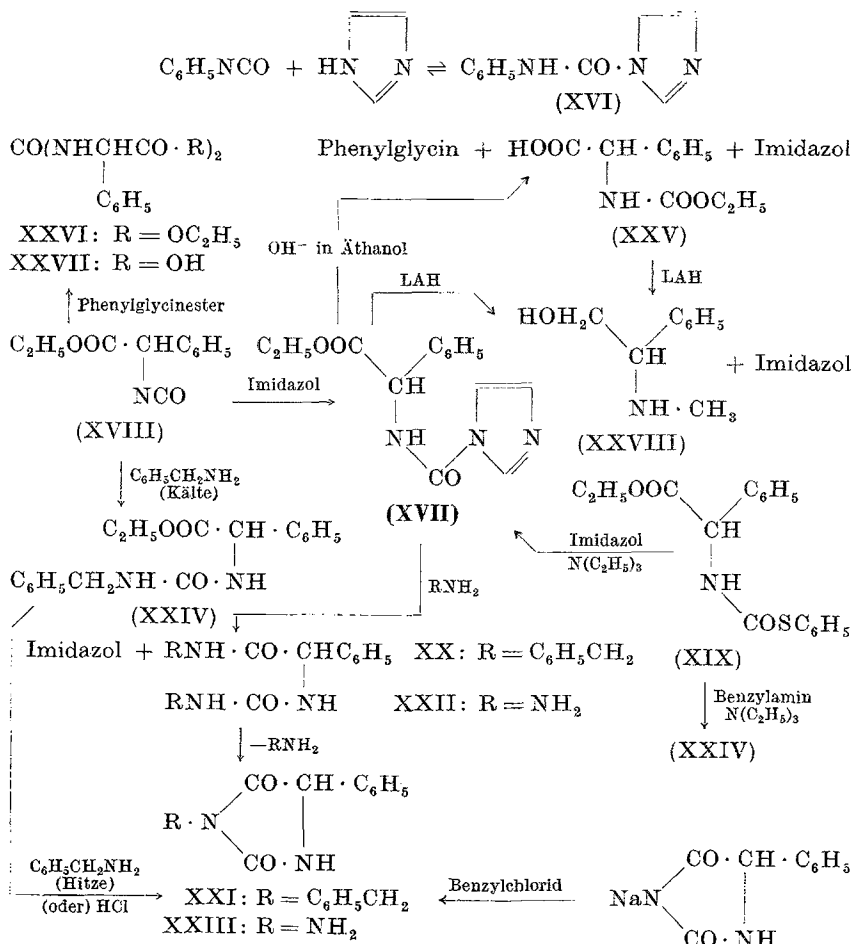
¹¹ F. Wessely und W. Swoboda, Mh. Chem. **82**, 621 (1951).

¹² J. Wellisch, Biochem. Z. **49**, 173 (1913). — S. Fränkel und K. Zeimer, ibid. **110**, 234 (1920).

Modellversuche

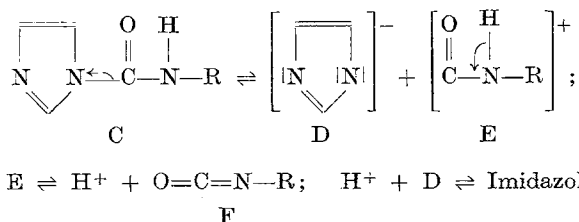
Das hier vorliegende neuartige Ringsystem, dessen Reaktionen und IR-Spektren, auf die in einer folgenden Arbeit näher eingegangen werden soll, im wesentlichen auf der Harnstoffgruppierung $\text{—N} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH—R}$ beruhen, deren ein N-Atom dem Imidazolkern gemeinsam ist und die unter gewissen Voraussetzungen im Gleichgewicht mit dem Isocyanat ($\text{—NH} + \text{O}=\text{C}=\text{N—R}$) zu stehen scheint, ließ es lohnend erscheinen, analoge offenkettige Systeme aufzubauen und deren Reaktionen mit denen der Bicyclen II und III zu vergleichen.

Dazu wählten wir die beiden Verbindungen XVI und XVII, von denen besonders die letztere größere Ähnlichkeit mit dem Ester II be-



sitzt. XVI war schon bekannt¹³ und durch Umsatz von Imidazol mit Phenylisocyanat erhalten worden; XVII konnte analog aus Imidazol und N-Carbonyl-phenylglycin-äthylester (XVIII) erhalten oder auch durch Umsetzung von N-PTC-Phenylglycinäthylester (XIX) mit Imidazol unter der Einwirkung von Triäthylamin als Katalysator gewonnen werden.

Während XVI ziemlich labil ist und bereits beim Schmelzen (115°) deutlicher Geruch von Phenylisocyanat auftritt, läßt sich XVII (im Vak.) unzersetzt bei einer Temp. destillieren, die etwa 25° über dem Schmp. (93°) liegt. Das leicht zu gewinnende Pikrat von XVII jedoch beginnt sich bei 130° unter Ölabscheidung zu zersetzen und der Schmp. ist schließlich der des Imidazolpikrates; es tritt also auch hier Zersetzung in die Komponenten ein. Ebenso zerfallen XVI und XVII bei der Chromatographie am Papier sowohl mit sauren als auch mit ammoniakalischen Lösungsmittelgemischen und liefern als einzigen mit diaz. Sulfanilsäure nachweisbaren Fleck nur den des Imidazols (siehe auch Tabelle 1). Diese Dissoziation in Imidazol und Isocyanat, die ferner in den IR-Spektren erkannt werden konnte — darüber wird in einer folgenden Arbeit berichtet werden — und die die weiter unten zu erwähnenden Reaktionen gut erklärt, kann als Spezialfall der von *Staab*⁷ näher untersuchten Hydrolyse von N-acylierten N-haltigen Heterocyclen folgendermaßen gedeutet werden:



Der heterolytische Zerfall des Harnstoffes (C) in das Imidazolanion (D) und das Ion (E) wird durch den Elektronensog des heterocyclischen Ringes (und die resonanzbedingte Stabilität des Anions D) besonders begünstigt. E kann sich dann durch Abgabe eines Protons (das mit D Imidazol rückbildet) zum Isocyanat (F) stabilisieren. Die Protonenbeweglichkeit bzw. Mesomeriemöglichkeit in E wird natürlich verstärkt, wenn es sich bei R um Phenyl handelt, wodurch die größere Instabilität von XVI im Vergleich zu XVII erklärt wird.

Die Bildung von Harnstoffen bei der Aminolyse bzw. der Spaltprodukte der alkalischen Hydrolyse (siehe unten) kann entweder durch Sekundärreaktionen des Isocyanates (F), das auch bei der LAH-Reduktion die N-Methylverbindungen liefert¹¹, erklärt werden, oder es kann bereits nucleophile (S_N2) Reaktion mit einer mesomeren Grenzform von C (am Carbonyl-

¹³ R. A. Henry und W. M. Dehn, J. Amer. Chem. Soc. 71, 2297 (1949).

C-Atom) erfolgen. Im Hinblick auf die Ergebnisse der kinetischen Messungen von *Staab*⁷ scheint besonders bei der Aminolyse letzterer Mechanismus wahrscheinlicher.

Die Reaktionen der beiden offenkettigen Verbindungen (XVI und XVII) waren denen der oben erwähnten Bicyclen (II und III) völlig analog.

Die Umsetzung mit Benzylamin führte bei XVI zu Imidazol und Phenylbenzylharnstoff ($C_6H_5NH \cdot CO \cdot NHCH_2C_6H_5$), bei XVII zu Imidazol und 5-Phenyl-3-benzyl-hydantoin (XXI, siehe Schema auf S. 685). Dieses entsteht wieder (analog Reaktion VI nach VIII) direkt aus dem Intermediärprodukt (XX), wie wir auch durch Umsetzung des Carbonylphenylglycinesters (XVIII) mit Benzylamin zeigen konnten. XVIII gab mit 1 Mol Benzylamin in der Kälte das Benzylamid der N-Carbonsäure (XXIV) (auch aus XIX mit Benzylamin erhältlich), während Behandlung mit einem Aminüberschuß in der Hitze wieder das Hydantoin (XXI) gab, das noch auf eindeutigem Weg aus 5-Phenylhydantoin-Na und Benzylchlorid dargestellt wurde. XXIV gab auch bei der Säurebehandlung unter Ringschluß XXI.

Ähnlich wurde bei der Hydrazinolyse von XVII Imidazol und das Dihydrazid der Phenylglycin-N-carbonsäure (XXII) erhalten, das beim Erhitzen mit Wasser in das bekannte 5-Phenyl-3-aminohydantoin (XXIII) überging¹.

Beim Schütteln mit wäbr. NaOH gab XVI Diphenylharnstoff, was wiederum auf Grund der Dissoziation in Phenylisocyanat verstanden werden kann; XVII wurde mit 2 Mol Lauge in Äthanol behandelt und lieferte dabei neben Phenylglycin auch dessen N-Carboäthoxyverbindung (XXV), dessen Auftreten aus der Reaktion des Isocyanates mit dem zur Verseifung verwendeten Äthanol oder durch direkten Angriff von $C_2H_5O^-$ auf eine Grenzform des Harnstoffes (C, siehe Schema auf S. 686) erklärt werden kann. Da wir auf Grund der Ergebnisse der Alkalibehandlung von XVI auch das Carbonyl-bis-(phenylglycin) (XXVII) erwartet hatten, wurde dieses durch Umsetzung von XVIII mit C-Phenylglycin-äthylester und Verseifung des Diesters (XXVI) mit Lauge dargestellt. XXVI stellte wahrscheinlich ein Gemisch stereoisomerer Produkte vor (es wurde ja von den DL-Verbindungen ausgegangen) und besaß ein größeres Schmelzintervall, während die Säure (XXVII) scharf schmolz.

Schließlich wurden die Modellsubstanzen XVI und XVII der LAH-Reduktion unterworfen und lieferten auch dabei die nach den an II und III gewonnenen Erfahrungen zu erwartenden Ergebnisse. Aus XVI wurde Imidazol und N-Methylanilin und aus XVII Imidazol und 2-Methylamino-2-phenyl-äthanol (XXVIII) erhalten, das als Pikrat mit einer authentischen Probe (durch LAH-Reduktion des Äthylesters von XXV erhalten) verglichen wurde.

Auch diese Reduktion lieferte wieder den Beweis für die angenommene Struktur, besonders von XVI. *A. Treibs* und *W. Ott*¹⁴ hatten nämlich für das Reaktionsprodukt aus Pyrrol und Phenylisocyanat die Struktur eines α -C-Carbonsäure-anilides wahrscheinlich gemacht, während *Henry* und *Dehn*¹², die von *Treibs* nicht zitiert werden, das N-Carbonsäure-anilid angenommen hatten. Die beiden Substanzen differieren in ihren Schmelzpunkten um 10°. Das unterschiedliche Verhalten von Pyrrol im Gegensatz zu anderen N-haltigen Heterocyclen, das auch von *Treibs* als Ausnahme bezeichnet wird, läßt sich allerdings durch die fehlenden basischen Eigenschaften des Pyrrol-N erklären, während Imidazol ja doch noch ausgeprägt basisch reagiert.

Zum Abschluß seien schließlich noch in der folgenden Tabelle die R_F -Werte der in dieser Arbeit erwähnten Imidazolderivate angeführt.

Es wurde absteigend auf Schleicher-Schüll 2043 a mit den beiden Lösungsmittelgemischen Butanol-Eisessig-Wasser (4 : 1 : 5) (Gemisch A) und Butanol-Äthanol-konz. Ammoniak-Wasser (4 : 4 : 1 : 1) (Gemisch B) chromatographiert. Zur Entwicklung wurde mit einer Lösung von diazotierter Sulfanilsäure besprüht und mit Ammoniak beräuchert, wobei man gelbe bis rote Flecke erhielt.

Tabelle 1. R_F -Werte von Imidazolderivaten

Verbindung	Formel Nr.	R_F	
		Gemisch A	Gemisch B
Imidazol	—	0,43	0,73
Histamin	I, R = H	0,12	0,55
Histidin	I, R = COOH	0,11	0,28
	II	—	0,45
	III	—	0,60
	VII	0,26	0,40
	VIII	0,66	0,80
	IX	0,75	0,85
	X	0,12	0,63
	XI	0,13	0,70
	XII	0,11	0,49
	XIV	0,08	0,29
	XVI	0,43	0,73
	XVII	0,43	0,73

Experimenteller Teil

7-Carbomethoxy-5-oxo-imidazo(1,5-c)tetrahydropyrimidin (II)

2,41 g (0,01 Mol) L-Histidinmethylester-dihydrochlorid wurden in 30 ml trockenem Chloroform suspendiert und mit 2,0 g (0,02 Mol) Triäthylamin geschüttelt, bis der Niederschlag weitgehend verschwunden war. Nun wurden abwechselnd in 4 Portionen unter Schütteln und Eiskühlung je 3,50 g Phenylthiocarbonyl-chlorid (0,02 Mol) und 2,5 g (0,025 Mol) Triäthylamin eingetragen und die fast klare Lösung 30 Min. in Eis gekühlt. Nach

¹⁴ Ann. Chem. 577, 119 (1952).

weiteren 2 Stdn. bei Zimmertemp. wurde 3mal mit Wasser gewaschen, die Chloroformschicht über Natriumsulfat getrocknet und das Chloroform im Vak. entfernt. Der ölige Rückstand wurde noch 2mal mit Methanol abgedampft und kristallisierte schließlich auf Zusatz von Methanol-Äther-Petroläther. 0,9 g, Schmp. 166 bis 168°.* Ätherextraktion des Waschwassers im Apparat lieferte weitere 0,5 g vom Schmp. 164 bis 168°. Gesamtausbeute: 1,4 g (72% d. Th.). Zur Reinigung wurde aus Methanol-Äther-Petroläther umkristallisiert und bei 0,01 Torr und 130 bis 140° sublimiert. Schmp. 168 bis 169°. $[\alpha]_D^{20} = +63^\circ$ (in 0,1 n HCl).

$C_8H_9O_3N_3$. Ber. C 49,23, H 4,65, N 21,53, OCH_3 15,90.
Gef. C 49,03, H 4,40, N 21,35, OCH_3 15,85.

Weitere Eigenschaften siehe allgemeiner Teil.

Pikrat: Das Pikrat wurde aus methanol. Lösung mit einer äther. Pikrinsäurelösung gefällt und aus Methanol umkristallisiert. Nadeln. Schmp. 203 bis 205°.

$C_8H_9O_3N_3 \cdot C_6H_5O_7N_3$. Ber. C 39,64, H 2,85. Gef. C 39,77, H 3,13.

Die Mutterlaugen von II wurden im Vak. abgedampft und der Rückstand im Kugelrohr (0,01 Torr und 100 bis 120° Luftbadtemp.) destilliert, wobei wir 2,4 g (98% d. Th.) eines Öles erhielten, das beim Kühlen erstarrte. Aus Petroläther Prismen. Schmp. 40 bis 42°. Lit. Schmp.⁴ für *Diphenyl-dithiocarbonat* (IV) 43 bis 44°.

$C_{13}H_{10}OS_2$. Ber. C 63,38, H 4,09. Gef. C 63,45, H 4,19.

5-Oxo-imidazo(1,5-c)tetrahydropyrimidin (III)

Dieses wurde analog der Verbindung II durch Umsetzung von Histamin (freie Base!) mit 2 Mol PTC-Chlorid und 2,5 Mol Triäthylamin in absol. Tetrahydrofuran erhalten. Zur Aufarbeitung wurde nach 3stünd. Stehen vom Triäthylamin-hydrochlorid abgesaugt und die Tetrahydrofuranlösung im Vak. eingedampft. Zur Trennung vom Diphenyl-dithiocarbonat (IV) kochten wir mehrfach mit Petroläther aus und sublimierten den Rückstand bei 0,01 Torr und 150 bis 160°. Schmp. 221 bis 222°. Ausbeute: 70% d. Th. an III und 93% an IV.

$C_6H_7ON_3$. Ber. C 52,54, H 5,15, N 30,64. Gef. C 52,99, H 5,31, N 30,26.

Eigenschaften siehe allg. Teil.

Pikrat: Aus Äthanol Nadeln. Schmp. 221 bis 224° (Zers.).

$C_6H_7ON_3 \cdot C_6H_5O_7N_3$. Ber. N 22,95. Gef. N 22,86.

5-(Imidazolyl-methyl)-3-amino-hydantoin (VII) (aus II + Hydrazin)

Wenn II mit etwa der 10fachen Menge an Hydrazinhydrat 4 Stdn. im siedenden Wasserbad erhitzt und das Hydrazin anschließend im Vak. und dann im Exsikkator über Schwefelsäure entfernt wurde, erhielt man einen Rückstand, der nach Umkristallisieren aus Methanol-Äther unscharf bis etwa 160° schmolz. (Das Dihydrazid der Histidin-N-carbonsäure (V) schmilzt bei 163 bis 164°².) Es wurde deshalb das Rohprodukt 1 Std. in wäßr. Lösung

* Alle hier angegebenen Schmelzpunkte wurden im Mikroschmelzpunktsapparat nach Kofler bestimmt.

gekocht und der Abdampfrückstand aus Äthanol-Wasser umkristallisiert. Das Hydantoin schmolz nach Erweichen bei 131° und Wiedererstarren von 217 bis 220° und gab keine Depression im Mischschmp. mit einer authentischen Probe². Auch aus dem Papierchromatogramm ging die Identität der beiden Produkte hervor (Tabelle 1).

5-(Imidazolyl-methyl)-3-benzyl-hydantoin (VIII) (II + Benzylamin)

Die Lösung von 0,1 g II in 1 ml Benzylamin erhitzten wir 4 Stdn. im siedenden Wasserbad und dampften anschließend bei 10 Torr die Hauptmenge des Benzylamins ab. Der Rückstand kristallisierte beim Behandeln mit Äthanol-Äther und wurde dann mehrfach aus Äthanol umkristallisiert. Blättchen. Schmp. 219 bis 221°. Ausbeute: 0,12 g (87% d. Th.).

$C_{14}H_{14}O_2N_4$. Ber. C 62,21, H 5,22. Gef. C 62,32, H 5,61.

Ber. für das Di-benzylamid der Histidin-N-carbonsäure (VI)

$C_{21}H_{23}O_2N_5$. C 66,82, H 6,14.

Benzylamid der Histamin-N-carbonsäure (IX)

Dieses wurde aus III mit Benzylamin (analog VIII aus II) erhalten. Aus Wasser Blättchen. Schmp. 117 bis 119°.

$C_{13}H_{16}ON_4$. Ber. N 22,94. Gef. N 23,00.

N-Methyl-L-histidinol (X)

0,34 g II wurden im Soxhlet-Apparat mit Äther zu 0,3 g LAH in 50 ml absol. Äther extrahiert. Gesamtdauer 18 Stdn. unter Rückfluß. Hierauf wurde vorsichtig mit zirka 0,5 ml Wasser zersetzt und vom festen, fast farblosen Niederschlag abgesaugt. Dieser wurde mit Aceton ausgekocht und das Aceton im Vak. verdampft. Rückstand: 0,30 g nicht krist. Öl. Das *Pikrat* wurde aus methanol. Lösung mit äther. Pikrinsäurelösung gefällt und mehrfach aus Methanol umkristallisiert. 0,5 g (47% d. Th.). Schmp. 185 bis 187°.

$C_7H_{13}ON_3 \cdot C_{12}H_6O_{14}N_6$. Ber. C 37,20, H 3,12. Gef. C 37,59, H 3,48.

Aus dem *Pikrat* wurde das N-Methyl-L-histidinol durch Zersetzen mit HCl (1:3), mehrfaches Ausschütteln mit Benzol und Eindampfen der salzsaurigen Lösung als nicht krist. Chlorhydrat erhalten, das jedoch papierchromatographisch einheitlich war (siehe Tabelle 1).

N-Methyl-histamin (XI)

Dieses wurde analog dem N-Methyl-histidinol (X) durch Reduktion von III mit LAH in Äther (Soxhlet!) als nicht kristallisierendes Öl erhalten. Das *Pikrat* schmolz, aus Wasser umkristallisiert, von 189 bis 190°. Die Literatur¹⁰ gibt für das Dipikrat 188° und für das Dihydrochlorid 176 bis 179° an. Das aus dem *Pikrat*, wie bei X beschrieben, mit HCl erhaltene Chlorhydrat schmolz von 173 bis 176° nach vorherigem Sintern.

Dipikrat: $C_6H_{11}N_3 \cdot C_{12}H_6O_{14}N_6$. Ber. C 37,06, H 2,93, N 21,61.
Gef. C 37,40, H 3,12, N 21,30.

N-Carboäthoxy-L-histidin-hydrazid

Dieses wurde aus dem Carboäthoxy-histidinmethylester, der durch Aeylieren von Histidinmethylester mit Chlorameisensäureäthylester und Triäthylamin in Chloroform in üblicher Weise als nicht kristallisiertes Öl erhalten wurde, beim Behandeln mit Hydrazinhydrat in absol. Äthanol (Zimmertemp., 16 Stdn.) und Abdampfen des Lösungsmittels erhalten. Aus Äthanol Schmp. 200 bis 202°.

$C_9H_{15}O_3N_5$. Ber. N 29,03. Gef. N 28,60.

Die Reduktion des Carboäthoxy-histidinmethylesters mit LAH in Äther — wie bei X beschrieben — führte zu einem Öl, aus dem kein einheitliches Pikrat isoliert werden konnte und das im Papierchromatogramm 3 Flecken aufwies, von denen einer [R_f : 0,12 (Gemisch A) bzw. 0,63 (Gemisch B)] mit N-Methyl-histidinol (X) identisch war.

Modellversuche

Imidazol-N-carbonsäure-(α -carboäthoxy)-benzylamid (XVII)

a) Aus Imidazol + XVIII: 0,68 g (0,01 Mol) Imidazol wurden mit 2,45 g (0,012 Mol) N-Carbonyl-DL-C-phenylglycin-äthylester¹⁵ (XVIII) 1½ Stdn. auf 80° erhitzt und das Reaktionsprodukt anschließend bei 0,01 Torr und 110 bis 120° Luftbadtemp. destilliert. Ausbeute 1,95 g (72% d. Th.) zähes Öl, das beim Behandeln mit Äther kristallisiert. Aus Äther Nadeln. Schmp. 91 bis 93°.

$C_{14}H_{15}O_3N_3$. Ber. C 61,53, H 5,53. Gef. C 61,16, H 5,75.

b) Aus Imidazol + XIX: N-Phenylthiocarbonyl-DL-C-phenylglycin-äthylester (XIX) wurde durch Umsetzung von 3,6 g (0,02 Mol) Phenylglycin-äthylester mit 1,72 g (0,01 Mol) PTC-Chlorid in 15 ml absol. Essigester, Absaugen des abgeschiedenen Esterchlorhydrates (nach 6 Stdn.), Waschen der Essigesterlösung mit verd. HCl, NaHCO₃-Lösung und Wasser und Abdampfen des Lösungsmittels im Vak. als rasch erstarrendes Öl erhalten. Ausbeute 2,6 g (82% d. Th.). Aus Äther-Petroläther Nadeln. Schmp. 74 bis 76°.

$C_{17}H_{17}O_3NS$. Ber. N 4,44. Gef. N 4,20.

Eine Lösung von 1,05 g (3,3 mMol) XIX, 0,23 g Imidazol (3,3 mMol) und 0,5 g (5 mMol) Triäthylamin in 10 ml absol. Dioxan wurde 6 Stdn. bei Zimmertemp. aufbewahrt, anschließend das Dioxan im Vak. abgedampft und der Rückstand im Kugelrohr destilliert, wobei die Hauptmenge bei 0,01 Torr und 110 bis 120° überging. Ausbeute 0,7 g (73% d. Th.) viskoses Öl, das beim Animpfen mit dem unter a beschriebenen Produkt rasch erstarrte und sich mit ihm auch im Schmp. und Mischschmp. als identisch erwies.

Das Pikrat von XVII wurde aus äther. Lösung gefällt und aus Methanol umkristallisiert. Es beginnt sich bei 130° zu zersetzen, der Rückstand schmilzt dann bei 205 bis 210°. Schon beim Trocknen tritt, wie die Analyse zeigte, teilweise Spaltung in die Komponenten ein und das Produkt wird reicher an Imidazolpikrat.

$C_{14}H_{15}O_3N_3 \cdot C_6H_5O_7N_3$. Ber. N 16,73. Gef. N 19,52.

Ber. für Imidazolpikrat N 23,57.

¹⁵ St. Goldschmidt und M. Wick, Ann. Chem. 575, 217 (1952).

Aminolyse

Phenyl-benzyl-harnstoff (aus XVI + Benzylamin)

Wurden 0,5 g Imidazol-N-carbonsäure-anilid (XVI) $\frac{1}{2}$ Std. mit 2 ml Benzylamin am Wasserbad erhitzt und die Lösung nach dem Kühlen mit Äther verdünnt, so fielen 0,5 g (83% d. Th.) Phenyl-benzyl-harnstoff aus, die, aus Äthanol umkristallisiert, von 169 bis 171° schmolzen und keine Depression im Mischschmp. mit einer authentischen Probe (aus Phenyl-isocyanat und Benzylamin) gaben.

Das Imidazol wurde durch Abdampfen der äther. Mutterlauge, Entfernen des überschüssigen Benzylamins im Vak. und Umkristallisieren des Rückstandes aus Benzol gewonnen und durch Mischschmp. und Papierchromatographie identifiziert.

5-Phenyl-3-benzyl-hydantoin (XXI)

a) Aus XVII + Benzylamin: XVII wurde, wie bei der Aminolyse von XVI beschrieben, durch Erhitzen mit Benzylamin in Imidazol und das Hydantoin (XXI) (über XX) gespalten. Aus Methanol-Wasser Prismen. Schmp. 170 bis 173°.

$C_{16}H_{14}O_2N_2$. Ber. C 72,16, H 5,30. Gef. C 72,40, H 5,12.

b) Aus XXIV + Benzylamin: DL-Phenylglycin-äthylester-N-carbonsäure-benzylamid (XXIV) konnte in glatter Reaktion aus molaren Mengen N-Carbonyl-phenylglycinester (XVIII) und Benzylamin in absol. Benzol erhalten werden. Abdampfen des Benzols im Vak. und Behandeln des Rückstandes mit Äther lieferte das gewünschte Produkt in 90%iger Ausbeute. Aus Äthanol-Äther-Petroläther Nadeln. Schmp. 114 bis 116°.

$C_{18}H_{20}O_3N_2$. Ber. N 8,97. Gef. N 9,24.

XXIV konnten wir ferner durch Umsetzung von XIX mit Benzylamin und Triäthylamin in absol. Dioxan — wie bei XVII unter b beschrieben — in 87%iger Ausbeute erhalten.

Wurde XXIV (0,3 g) in 1,5 ml Benzylamin gelöst und die Lösung 3 Stdn. am Wasserbad erhitzt und anschließend die Hauptmenge an Benzylamin im Vak. abdestilliert, dann konnten beim Behandeln des Rückstandes mit Äther 0,24 g (90% d. Th.) rohes Hydantoin (XXI) erhalten werden, das nach Umkristallisieren aus Methanol-Wasser von 169 bis 171° schmolz und keine Depression im Mischschmp. mit dem nach a gewonnenen Produkt zeigte.

c) Aus 5-Phenyl-hydantoin + Benzylchlorid: Eine Lösung von 5-Phenyl-hydantoin-Natrium (aus dem Hydantoin und der äquival. Menge Natrium-äthoxyd in absol. Äthanol) wurde mit geringem Überschuß Benzylchlorid 3 Stdn. am Wasserbad erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgte durch Einengen im Vak. und Füllen mit Wasser. Ausbeute 66% d. Th. Das Produkt war mit den nach a oder b gewonnenen identisch.

d) Aus XXIV + HCl: Auch beim Istünd. Erhitzen von XXIV in einer Mischung von HCl-Eisessig (1:1) wird das Hydantoin (XXI) gebildet, das durch Einengen im Vak. und Füllen mit Wasser isoliert werden kann. Die Reinigung erfolgt auch hier durch Umkristallisieren aus Methanol-Wasser.

5-Phenyl-3-aminohydantoin (XXIII) (aus XVII und Hydrazin)

0,27 g XVII wurden mit 1 ml Hydrazinhydrat 5 Stdn. am Wasserbad erhitzt. Nach Entfernung des überschüssigen Hydrazins wurde der Rück-

stand aus Äthanol umkristallisiert (0,15 g, das sind 67% d. Th.) und schmolz von 171 bis 174°. Durch Verkochen dieses Dihydrazides (XXII) mit Wasser (20 Min.), Konzentrieren der wäßr. Lösung im Vak. und Kühlen wurde das 5-Phenyl-3-aminohydantoin gewonnen, das aus Wasser umkristallisiert, von 156 bis 157° schmolz und keine Depression mit dem auf anderem Weg¹ erhaltenen Produkt gab.

Hydrolyse

Diphenylharnstoff (aus XVI und NaOH)

0,37 g XVI wurden in 4 ml 0,5 n NaOH (1 Äquival.) suspendiert und 5 Stdn. bei Zimmertemp. auf der Maschine geschüttelt. Der flockige Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen (0,1 g, das ist 47% d. Th.) und erwies sich als Diphenylharnstoff.

C-Phenylglycin, N-Carboäthoxy-C-phenylglycin (XXV) (aus XVII und NaOH)

Eine Lösung von 0,15 g XVII in 2,5 ml Äthanol versetzten wir mit 1,2 ml (2,2 Mol) n NaOH und dampften nach 6 Stdn. Stehen bei Zimmertemp. den Alkohol im Vak. ab. Beim Ansäuern mit HCl (etwa pH 5) war CO₂-Entwicklung und Ausfallen eines Niederschlages zu bemerken, der sich im Papierchromatogramm als C-Phenylglycin erwies. Die Mutterlauge schied beim längeren Stehen wenig Kristalle ab, die aus Äther-Petroläther umkrist. wurden. Schmp. 118 bis 120°. Keine Depression im Mischschmp. mit N-Carboäthoxy-DL-C-phenylglycin.

Carbonyl-bis-(DL-C-phenylglycin) (XXVII)

Der Diäthylester (XXVI) wurde durch Umsetzung von 0,57 g (2,8 mMol) XVIII mit 0,5 g Phenylglycin-äthylester (2,8 mMol) in 5 ml Benzol dargestellt. Nach Abklingen der exothermen Reaktion wurde noch einige Stdn. bei Zimmertemp. aufbewahrt und dann mit Petroläther gefällt. Ausbeute: 0,95 g (89% d. Th.). Aus Äther (+ wenig Äthanol)-Petroläther lange Nadeln. Schmp. 124 bis 150°.

C₂₁H₂₄O₅N₂. Ber. C 65,61, H 6,29. Gef. C 65,26, H 6,35.

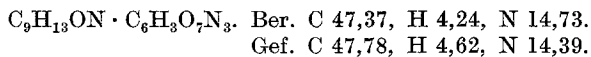
Die Verseifung erfolgte durch Lösen in Äthanol und Versetzen mit 2 Äquivalenten n NaOH. Nach 4 Stdn. (Raumtemp.!) wurde im Vak. eingeeengt und die Dicarbonsäure mit HCl gefällt. Aus Methanol-Wasser prism. Nadeln. Schmp. 204 bis 206°. Keine merkliche Zers.

C₁₇H₁₆O₅N₂. Ber. Äquiv.-Gew. 164. Gef. Äquiv.-Gew. 163 (Titrl.).

LAH-Reduktion

a) *Von XVI: N-Methylanilin:* 0,75 g XVI wurden nach dem Soxhlet-Prinzip in Äther mit 1,0 g LAH durch 16 Stdn. reduziert. Nach dem Zersetzen mit der minimalen Menge Wasser wurde abgesaugt, der Äther abgedampft, der Rückstand in Äther und Wasser aufgenommen und die beiden Schichten getrennt. Die wäßr. Schicht lieferte 0,15 g Imidazol — weitere 0,1 g konnten durch Ätherextraktion der Al-Niederschläge erhalten werden, das sind zusammen 92% d. Th. Die Ätherschicht enthielt 0,3 g Methylanilin (70% d. Th.), das als N-Acetylderivat vom Schmp. 99 bis 101° identifiziert wurde (Mischschmp.!).

b) Von XVII: 2-Methylamino-2-phenyl-äthanol (XXVIII): Die Reduktion erfolgte wie bei XVI beschrieben. Aus der Ätherlösung konnte Imidazol als Pikrat isoliert werden, während XXVIII aus den Al-Niederschlägen durch Auskochen mit Aceton isoliert und als Pikrat charakterisiert werden mußte. Aus Methanol Nadeln. Schmp. 192 bis 194°. Keine Depression im Mischschmp. mit dem im folgenden beschriebenen Vergleichspräparat.



Für den Vergleich wurde N-Carboäthoxy-DL-C-phenylglycin-äthylester in Äther mit LAH reduziert und nach Zersetzen mit wenig Wasser der Ätherrückstand destilliert. Sdp._{0,1} 110 bis 115° (Luftbadtemp.). Ausbeute: 90% farbloses Öl. Das Pikrat wurde durch Fällen aus äther. Lösung dargestellt und zeigte die oben erwähnten Eigenschaften. Das Oxalat besaß den in der Lit.¹⁶ angegebenen Schmp. von 187°.

Die Mikroanalysen wurden von Herrn Dr. G. Kainz im Mikrolaboratorium des II. Chemischen Institutes ausgeführt.

Herrn Prof. Dr. F. Wessely, dem Vorstand unseres Institutes, haben wir für sein förderndes Interesse an unserer Arbeit bestens zu danken.

Für die Überlassung von Histidin danken wir Herrn Dr. E. Wünsch, MPI Regensburg.

¹⁶ A. Dornow, G. Messwarb und H. H. Frey, Chem. Ber. 83, 445 (1950).