

W. Schunack

Histaminähnliche Verbindungen mit cyclisierter Seitenkette

1. Mitt. über Struktur-Wirkungs-Beziehungen bei Histaminanaloga

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz
(Eingegangen am 15. Januar 1973)

Als potentiell histaminartig wirksame Substanzen wurden 4-substituierte Piperidyl- und Aminocyclohexyl-imidazole dargestellt. Von diesen erwiesen sich 4-(3-Piperidyl)-imidazol (**4b**) und 4-(2-Aminocyclohexyl)-imidazol (**8a**) als histaminomimetisch wirksam. Über Struktur-Wirkungs-Beziehungen der Histaminanaloga mit cyclisierter Seitenkette des Histaminmoleküls wird berichtet.

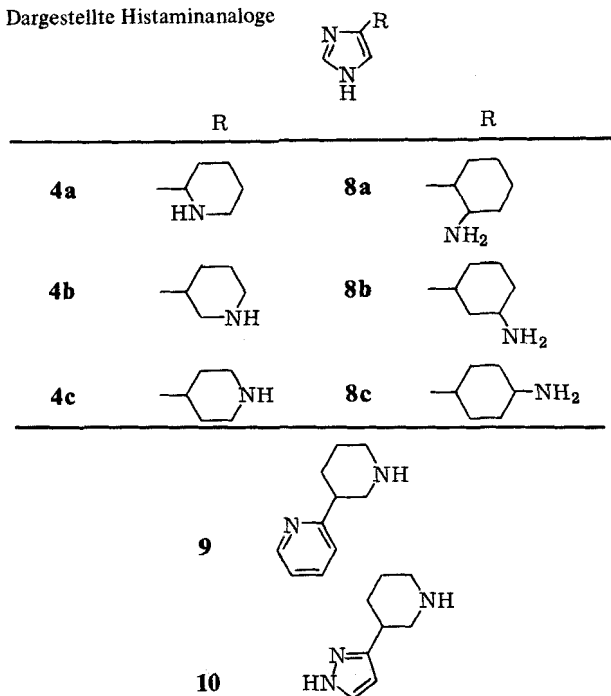
Histamine-like Compounds with Cyclized Side Chain

As substances with possible histamine-like activity 4-substituted piperidyl- and aminocyclohexyl-imidazoles were prepared. Two of them, 4-(3-piperidyl)-imidazole (**4b**) and 4-(2-aminocyclohexyl)-imidazole (**8a**), have histamine-like activity. Structure-action relationships of histamine analogs with cyclized side chain of the histamine molecule are reported.

Nach Niemann und Hays¹⁾ ist die pharmakologische Wirksamkeit histaminähnlicher Substanzen an die Fähigkeit zur Ausbildung einer intramolekularen Wasserstoffbrücke zwischen der protonisierten Aminogruppe der Seitenkette und einem Ringstickstoff gebunden. Um Aussagen über die Wirk-Konformation der Seitenkette des Histaminmoleküls machen zu können, sind Untersuchungen der gelösten Substanz ungeeignet, da sie keine Rückschlüsse auf die Konformation während der Wirkstoff-Rezeptor-Wechselwirkung erlauben. Folglich kann die aktive Konformation eines Wirkstoffs mit flexiblem Molekülbau wie Histamin nur durch Vergleich mit wirksamen analogen Verbindungen starrer Struktur wahrscheinlich gemacht werden. Als solche wurden die 4-substituierten Piperidyl-imidazole (**4**) und Aminocyclohexyl-imidazole (**8**) dargestellt.

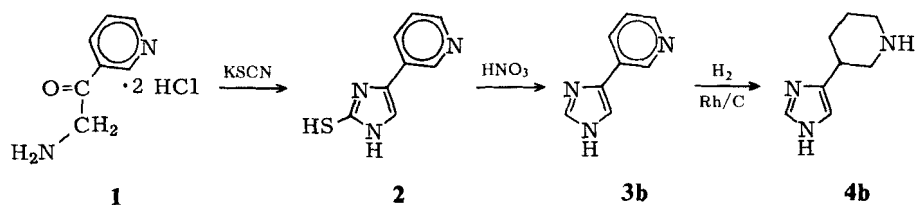
1 C. Niemann und H. Hays, J. Amer. chem. Soc. 64, 2288 (1942).

Dargestellte Histaminanaloge



Die isomeren Pyridylimidazole (**3**) konnten nach ²⁾ aus den ω -Aminoacetyl-pyridinen (**1**) durch Cyclisierung mit Kaliumthiocyanat und Oxidation der gebildeten 2-Mercaptoimidazole (**2**) mit verd. Salpetersäure hergestellt werden. Die Aminoacetyl-pyridine sind aus den Tosylestern der Acetylpyridinoxime durch Neber-Umlagerung³⁾ gut zugänglich.

Zur Hydrierung von **3** verwendet man vorteilhaft Rhodium 5 % auf Aktivkohle als Katalysator und arbeitet mit 30 at Wasserstoff im salzsauren Milieu, wobei die Dihydrochloride von **4** mit 90 % Ausb. rein anfallen.



2 G. R. Clemo, Th. Holmes und G. C. Leitch, J. chem. Soc. (London) 1938, 753.

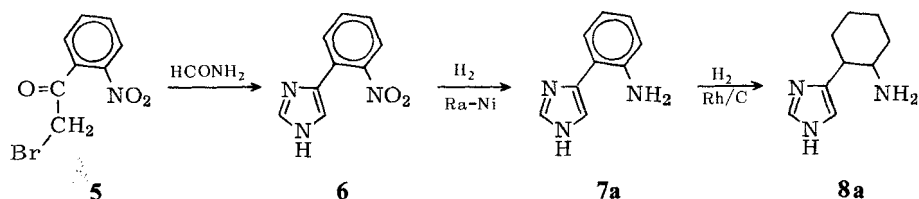
3 P. Neber und A. v. Friedolsheim, Liebigs Ann. Chem. 449, 109 (1926), 467, 52 (1928) und 493, 281 (1932).

Ochiai und Ikuma^{4,5)} versuchten **3b** aus 2-Isonitroso-2-nicotinoyl-essigsäureaethylester durch Cyclisierung mit Thiocyanat und anschließende Oxidation und Verseifung des 2-Mercapto-4-(3-pyridyl)-imidazolcarbonsäure-aethylesters-(5) sowie Decarboxylierung der gebildeten 4-(3-Pyridyl)-imidazolcarbonsäure-(5) darzustellen. Die Decarboxylierung wurde im Metallbad bei 260° durchgeführt. **3b** besaß einen Schmp. von 40 – 41°, während die nach der zuvor beschriebenen Synthese dargestellte Substanz bei 118° schmilzt.

Die Hydrierung von **3b** durch^{4,5)} und anschließende Hochvakuumdestillation des entstandenen **4b** ergab eine glasartig erstarrende Masse, deren Hydrochlorid bei 188 – 190° schmolz. Demgegenüber lag der Schmp. des eigenen dc reinen und durch Analyse und NMR-Spektrum gesicherten Hydrochlorids bei 212 – 214°.

Von den als Zwischenprodukte für die Synthese von **8** erforderlichen Nitrophenylimidazolen (**6**) lassen sich das m- und p-Isomer durch Brederick-Synthese aus den entsprechenden Nitrophenylbrommethyl-ketonen (**5**) darstellen. Dagegen trat beim Versuch der Synthese des o-Isomers beim Kochen in Formamid Zersetzung ein. Zur Darstellung dieser Substanz wurde 4-Phenylimidazol nach⁶⁾ nitriert, wobei 4-(2-Nitrophenyl)- neben überwiegend 4-(4-Nitrophenyl)-imidazol entsteht. Die Isomere können durch fraktionierte Kristallisation getrennt werden.

Die Hydrierung von **6** erfolgt vorteilhaft unter Normalbedingungen mit Palladium 5 % auf Aktivkohle als Katalysator, während die Ringhydrierung von **7** bei Raumtemperatur und 80 at unter Verwendung von Rhodium 5 % auf Aktivkohle mit 80 – 90 % Ausbeute durchgeführt werden kann. Auf eine Trennung der cis-trans-Isomere von **8** wurde verzichtet.



Die pharmakologischen Ergebnisse ließen auch die Darstellung von 2-(3-Piperidyl)-pyridin (**9**) und 3-(3-Piperidyl)-pyrazol (**10**) als Kernanaloge von **4b** sinnvoll erscheinen.

9 ("Isononicotin") wurde aus 5-(2-Pyridyl)-2-piperidon⁷⁾ durch Reduktion mit Lithiumalanat dargestellt. Als Zwischenprodukt für die Synthese von **10** wurde 3-(3-Pyridyl)-pyrazol analog⁸⁾ durch Umsetzung des Na-Salzes des 1-(3-Pyridyl) 1,3-

4 E. Ochiai und S. Ikuma, Ber. dtsch. chem. Ges. **69B**, 1147 (1936).

5 E. Ochiai und S. Ikuma, J. pharmac. Soc. Japan **56**, 525 (1936).

6 R. Grant und F. Pyman, J. chem. Soc. (London) **119**, 1893 (1921).

7 V. Carelli, Ann. Chimica **51**, 713 (1961).

8 E. C. Tocus und V. J. Bauer, U. S. 3.341.413; C. A. **68**, P95812g (1968).

propandions mit Hydrazinsulfat hergestellt. Durch Hydrierung mit Rhodium 5 % auf Aktivkohle bei 10 at ist 10 mit guter Ausbeute zugänglich.

Die synthetisierten Substanzen wurden am isolierten Dünndarm des Meerschweinchens auf histaminartige bzw. antihistaminische Wirksamkeit untersucht.

Methodik

Als Versuchstiere dienten Meerschweinchen bis 400 g Gewicht, die zur Entleerung des Dünndarms vor Versuchsbeginn 24 Std. hungern mußten und durch Nackenschlag getötet wurden. Nach dem Entbluten wurde das Ileum vorsichtig herauspräpariert, vom Mesenterialgewebe befreit und in mit Carbogen durchperliter Tyrodelösung 1 Std. aufbewahrt. Zur qualitativen Untersuchung wurden 1 cm lange Stücke in eine halbautomatische Apparatur, die in Anlehnung an Gaddum und Lembeck⁹⁾ gebaut war, eingehängt.

Als Badflüssigkeit diente eine auf 34° temperierte, von Carbogen durchströmte Tyrode mit einem pH von 8,2, der nach dem Begasen auf 7,2 abfällt. Die Organbäder besaßen 2 ml Fassungsvolumen. Zufuhr und Absaugen von Spülflüssigkeit (Tyrode) und Reizlösung (Histamin · 2HCl-Lösung) erfolgten automatisch, durch ein Relais gesteuert. Die Darmkontraktionen wurden mit Hilfe von Dehnungsmeßstreifen nach Verstärkung durch einen Hellige-Dreikanal-Direktstreiber (Helcoscriptor[®]) registriert.

Es wurde supramaximal mit Histamin · 2HCl in einer Badkonz. von ca. 5×10^{-6} g/ml stimuliert. Durch automatische Gabe gleicher Dosen im Abstand von 2 Min. konnten Darmkontraktionen konstanter Größe ausgelöst werden. Nach 25 Sek. wurde 5 Sek. gespült und nach weiteren 40 Sek. vor der nächstfolgenden Darmkontraktion die zu prüfende Substanz zugesetzt. Bei Untersuchungen am nichtstimulierten Organ wurde anstelle von 11 die neutrale Lösung der zu untersuchenden Substanz in das Organbad gegeben.

Mit dieser Versuchsanordnung kann festgestellt werden, ob eine Substanz am nicht stimulierten Dünndarm des Meerschweinchens als Agonist und am mit 11 stimulierten Ileum als Antagonist wirkt.

Zur Charakterisierung der Wirkung von Agonisten wurden die spastisch wirksamen Substanzen auch in Gegenwart folgender Antagonisten untersucht: Diphenhydramin · HCl (Badkonz. 5×10^{-8} bis 5×10^{-7} Mol/l), Atropinsulfat (Badkonz. 5×10^{-8} bis 5×10^{-7} Mol/l) und Buscopan (Badkonz. 5×10^{-7} bis 5×10^{-6} Mol/l).

Für die quantitative Bestimmung der Pharmakon-Parameter wurden Dosis-Wirkungs-Kurven aufgenommen. Die Auswahl der zur Charakterisierung der Substanzen geeigneten Parameter erfolgte nach der von Ariens et al.¹⁰⁻¹³⁾ beschriebenen "Molekulargrundlage für die Wirkung von Pharmaka". Die Dosis-Wirkungs-Kurven wurden mit der von v. Rossum^{14,15)} erarbeiteten "kumulativen Technik" aufgenommen.

Dazu wurden 2 cm lange Darmstücke in Organbädern, die mit 10 ml Tyrode gefüllt waren, aufgehängt und mit Dehnungsmeßstreifen verbunden. Dann wurde zunächst die Dosis-Wirkungs-Kurve des Histamins aufgenommen, wobei in der nach¹⁵⁾ beschriebenen Weise 11 der Badflüs-

9 J. Gaddum und F. Lembeck, Brit. J. Pharmacol. Chemotherapy 4, 401 (1949).

10 E. Ariens, Arzneimittel-Forsch. 16, 1376 (1966).

11 A. Simonis und E. Ariens, Arzneimittel-Forsch. 16, 1393 (1966).

12 F. van den Brink, Arzneimittel-Forsch. 16, 1403 (1966).

13 J. van Rossum, Arzneimittel-Forsch. 16, 1412 (1966).

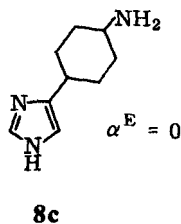
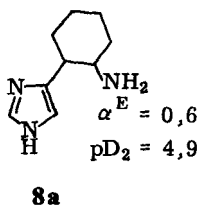
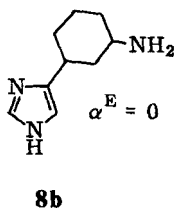
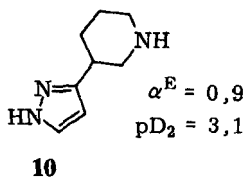
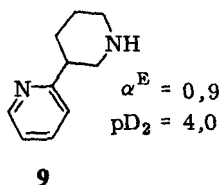
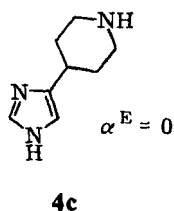
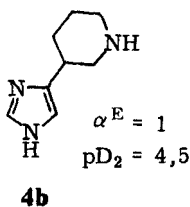
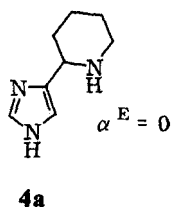
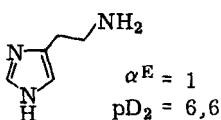
14 J. van Rossum und F. van den Brink, Arch. int. Pharmacodynam. Thérap. 138, 200 (1962).

15 J. van Rossum, Arch. int. Pharmacodynam. Thérap. 143, 299 (1963).

sigkeit in steigenden Konzentrationen (geometrisch steigende Badkonzentrationen, Faktor: $1/2 \cdot \log 10$) ohne zu spülen zugesetzt wurde, bis sich der Darm maximal kontrahiert hatte. Nach gründlichem Spülen wiederholte man den Vorgang so oft, bis der Kurvenverlauf konstant war. Anschließend wurde mit dem zu untersuchenden Agonisten in gleicher Weise verfahren.

Bei der Prüfung antagonistisch wirkender Substanzen erfolgte die erste Substanzgabe des Antagonisten nach konstantem Kurvenverlauf des Agonisten. Nach einer Inkubationszeit von

Histaminanaloga mit cyclisierter Seitenkette



3 Min. wurde – ohne vorherige Spülung – mit **11** in der angegebenen Weise maximal stimuliert. Die Badflüssigkeit tauschte man danach mehrfach aus und legte nach vollständiger Entspannung des Darmes die nächsthöhere Konzentration des Antagonisten vor.

Die Registrierung der Effekte erfolgte nach Verstärkung durch einen Hellige Vorverstärker TF 19 mit Hilfe eines Multi-Pen-Recorders (3 Pen-Recorder).

Bei der Darstellung der Konzentrations-Wirkungs-Kurven wurden auf der Abszisse die molaren Badkonzentrationen der Agonisten im logarithmischen Maßstab, auf der Ordinate die Effekte der Agonisten in % des durch **11** maximal möglichen Effektes aufgetragen.

Die charakteristischen Parameter eines Agonisten, die relative "intrinsic activity" (α^E) (Wirkaktivität) und die Affinität (pD_2)¹⁵⁻¹⁷, können den Dosis-Wirkungs-Kurven entnommen werden.

Pharmakologische Ergebnisse

Wirkaktivität und Affinität gemessen am isolierten Ileum des Meerschweinchens. Histaminartig wirksame Verbindungen in der Mitte vertikal dargestellt.

Am mit Histamin stimulierten Ileum des Meerschweinchens erwiesen sich die Pyridylimidazole (**3**) als schwache, nicht kompetitive Antagonisten. Die Piperidylimidazole (**4**) zeigten demgegenüber ein differenziertes pharmakologisches Verhalten. Während **4a** praktisch unwirksam ist und **4c** kompetitiv antagonistisch wirkt, besitzt 4-(3-Piperidyl)-imidazol (**4b**), das die vollständige Seitenkette des Histamins im Molekül enthält, volle intrinsic activity ($\alpha^E=1$) bei abgeschwächter Affinität ($pD_2=4,5$) gegenüber Histamin ($pD_2=6,6$).

Die zu **4b** kernanalogen Verbindungen **9** und **10** erwiesen sich als partielle Agonisten ($\alpha^E=0,9$).

Die Aminophenyl- (**7**) und Aminocyclohexyl-imidazole (**8**) verhielten sich entsprechend. Während die aromatisch substituierten **7** nicht kompetitive Antagonisten darstellen, trat bei **8** eine Wirkungsdifferenzierung auf. **8b** und **8c** sind schwache Antagonisten, wogegen 4-(2-Aminocyclohexyl)-imidazol (**8a**) partiell agonistisch wirkt ($\alpha^E=0,6$).

Damit erwiesen sich nur die Substanzen (**4b**, **9**, **10**, **8a**) histaminartig wirksam, deren Aminogruppe über 2 C-Atome mit dem Imidazolring verbunden ist.

Daß es sich dabei um eine histaminartige Wirkung handelt, konnte mit Hilfe des kompetitiven Antagonisten Diphenhydramin bewiesen werden. Niedrige Konzentrationen dieser Substanz bewirken eine Parallelverschiebung der Dosis-Wirkungs-Kurven der beschriebenen Agonisten, hohe Dosen heben deren Wirkung auf.

Der Blutdruck der narkotisierten Ratte schließlich wird nach Gabe der beschriebenen Agonisten wie durch Histamin gesenkt.

16 E. Ariens, Molecular Pharmacol. Vol. 1, Academic Press, New York (1964).

17 E. Ariens, Arch. int. Pharmacodynam. Thérap. 99, 32 (1954).

Die Befunde widerlegen die Hypothese von ¹⁾, da die histaminartig wirksamen Verbindungen mit cyclisierter Seitenkette nicht in der Lage sind, die geforderte Wasserstoffbrücke auszubilden. Vielmehr erlaubt die Drehbarkeit des Piperidinrings bei **4b**, **9** und **10** nur Konformationen, die einer Histaminseitenkette in gestreckter Molekülanordnung entsprechen.

Die Wirksamkeit dieser weitgehend starren Verbindungen erlaubt die Schlußfolgerung, daß auch das "aktive" Histamin in gestreckter Konformation vorliegen wird.

Meiner Mitarbeiterin, Fräulein Edda Sody, bin ich für die Mithilfe bei der Durchführung und Auswertung der Experimente zu großem Dank verpflichtet.

Beschreibung der Versuche

Schmp. (unkorrigiert): Schmp.-Bestimmungsapparat nach Dr. Tottoli. Elementaranalysen: Mikroanalytisches Laboratorium des Org.-chem. Institutes der Johannes Gutenberg-Univ. Mainz.

4-(2-Pyridyl)-imidazol²⁾ (**3a**)

0,068 Mol 2-(2-Aminoacetyl)-pyridin · 2 HCl (Schmp. 167° Zers.;²⁾ 171°) wurden in 60 ml Wasser gelöst, mit 0,1 Mol Kaliumthiocyanat versetzt und die Lösung 30 Min. zum Sieden erhitzt. Das bei einigem Stehen auskristallisierte 2-Mercapto-4-(2-pyridyl)-imidazol · HCl wurde durch Kochen mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung in die freie Base überführt. Ausb.: 47 % d. Th. 0,028 Mol der ungereinigten Substanz trug man in kleinen Anteilen in siedende Salpetersäure (40 ml konz. HNO₃ + 250 ml H₂O) ein und ließ 1 Std. auf dem siedenden Wasserbad stehen. Nach Alkalisierung mit Natriumhydrogencarbonat wurde i. Vak. zur Trockne eingengt und der Rückstand im Soxhlet mit getrocknetem Äther erschöpfend extrahiert. Filtration und Entfernung des Lösungsmittels. Schmp. 113° (aus Aceton), Ausb.: 88 % d. Th.

4-(2-Piperidyl)-imidazol (**4a**)

4g **3a** wurden in 100 ml H₂O und 15 ml konz. HCl gelöst, mit 2 g Rhodium 5 % auf Aktivkohle versetzt und 20 Std. bei Raumtemp. und einem Wasserstoffdruck von 30 at hydriert. Die filtrierte Lösung wurde i. Vak. eingengt. Der verbliebene Rückstand kristallisierte beim Trocknen i. Feinvak. Schmp. von **4a** · 2HCl 206 – 210° (aus Methanol/Äther); farblose, hygroskopische Prismen, Ausb. 88 % d. Th. Schmp. von **4a** · 2Pikrinsäure 226°.

C ₈ H ₁₃ N ₃ · 2C ₆ H ₃ N ₃ O ₇ (609,4)	Ber.: C 39,41	H 3,14	N 20,69
	Gef.: C 39,28	H 3,23	N 20,29

4-(3-Pyridyl)-imidazol²⁾ (**3b**)

Analog **3a** aus 3-(2-Aminoacetyl)-pyridin · 2HCl (Schmp. 168° Zers.;²⁾ 172°). Schmp. von **3b** 118° (aus Aceton).

4-(3-Piperidyl)-imidazol (**4b**)

Analog **4a** aus **3b**. Schmp. von **4b** · 2HCl 212 – 214° (aus Methanol/Äther), Ausb.: 90 % d. Th.

C ₈ H ₁₃ N ₃ · 2HCl (224,1)	Ber.: C 42,87	H 6,75	N 18,75
	Gef.: C 42,67	H 6,99	N 19,17

4-(4-Pyridyl)-imidazol (3c)

Analog 3a aus 4-(2-Aminoacetyl)-pyridin · 2HCl (Schmp. 217° Zers.). Schmp. von 3c 188° (aus Chloroform)

$C_8H_7N_3$ (145,2)	Ber.: C 66,19	H 4,86	N 28,95
	Gef.: C 66,25	H 4,95	N 28,71

4-(4-Piperidyl)-imidazol (4c)

Analog 4a aus 3c. Schmp. von 4c · 2HCl 292 – 295° (aus Methanol/Äther). Ausb.: 90 % d. Th.

$C_8H_{13}N_3 \cdot 2HCl$ (224,1)	Ber.: C 42,87	H 6,75	N 18,75
	Gef.: C 42,92	H 6,85	N 18,80

4-(2-Aminocyclohexyl)-imidazol (8a)

2 g 4-(2-Aminophenyl)-imidazol (7a), dargestellt aus 4-(2-Nitrophenyl)-imidazol⁶⁾ wie bei 7b beschrieben, wurden in 80 ml 5proz. HCl gelöst, mit 1 g Rhodium 5 % auf Aktivkohle versetzt und 24 Std. bei Raumtemp. und einem Wasserstoffdruck von 80 at hydriert. Die filtrierte Lösung wurde i. Vak. zur Trockne eingengt. Das zurückbleibende 8a · 2HCl war nicht kristallisierbar. Ausb.: 82 % d. Th. Schmp. von 8a · 2Pikrinsäure 248 – 250° (aus Wasser).

$C_9H_{15}N_3 \cdot 2C_6H_3N_3O_7$ (623,5)	Ber.: C 40,45	H 3,40	N 20,23
	Gef.: C 40,57	H 3,48	N 20,12

4-(3-Aminophenyl)-imidazol (7b)

4 g 4-(3-Nitrophenyl)-imidazol, dargestellt mit 66 % Ausb. nach ¹⁸⁾, wurden in 100 ml Methanol gelöst, mit Raney-Nickel versetzt und 4 Std. bei Raumtemp. und einem Wasserstoffdruck von 40 at hydriert. Die vom Katalysator befreite Lösung dampfte man i. Vak. zur Trockne ein. Der Rückstand wurde in wenig absol. Äthanol gelöst. Beim Einleiten von getrocknetem HCl-Gas entstand ein Niederschlag, der aus Äthanol umkristallisiert wurde. Schmp. von 7b · 2HCl · 1/2H₂O 270° Zers. Ausb.: 71 % d. Th.

$C_9H_9N_3 \cdot 2HCl \cdot 1/2H_2O$ (241,1)	Ber.: C 44,83	H 5,02	N 17,43
	Gef.: C 44,74	H 5,12	N 17,75

4-(3-Aminocyclohexyl)-imidazol (8b)

Analog 8a aus 7b. Ausb.: 84 % d. Th. Schmp. von 8b · 2Pikrinsäure 210 – 212° (aus Wasser)

$C_9H_{15}N_3 \cdot 2C_6H_3N_3O_7$ (623,5)	Ber.: C 40,45	H 3,40	N 20,23
	Gef.: C 40,71	H 3,62	N 20,48

4-(4-Aminocyclohexyl)-imidazol (8c)

Analog 8a aus 7c, dargestellt aus 4-(4-Nitrophenyl)-imidazol⁶⁾ wie bei 7b beschrieben. Schmp. von 8c · 2HCl 262 – 272° (aus Äthanol/Äther), Ausb.: 92 % d. Th. Schmp. von 8c · 2Pikrinsäure 220 – 224° (aus Wasser).

$C_9H_{15}N_3 \cdot 2C_6H_3N_3O_7$ (623,5)	Ber.: C 40,45	H 3,40	N 20,23
	Gef.: C 40,66	H 3,75	N 20,45

18 H. Brederick und G. Theilig, Chem. Ber. 86, 88 (1953).

2-(3-Piperidyl)-pyridin (9)

Das Ausgangsprodukt, 5-(2-Pyridyl)-2-piperidon wurde nach ⁷⁾ mit 25 % d. Th. dargestellt. 0,009 Mol dieser Verbindung in 150 ml absol. Äther gelöst, wurden einer Suspension von 0,021 Mol Lithiumalanat in 40 ml absol. Äther so schnell zugetropft, daß der Äther mäßig siedete. Nach 2 Std. Erhitzen unter Rückfluß wurde der Komplex durch tropfenweise Zugabe von Wasser zerstört und die filtrierte ätherische Lösung nach Trocknung über Natriumsulfat eingeeengt. Das verbleibende Öl wurde in verd. HCl gelöst. Erneutes Einengen ergab einen festen Rückstand, der aus Äthanol/Essigester kristallisierte. Schmp. von $9 \cdot 2\text{HCl}$ 120 – 122°, Ausb.: 80 % d. Th. Schmp. von $9 \cdot 2\text{Pikrinsäure}$ 216 – 221° (¹⁹⁾ 216 – 218° (aus Wasser).

3-(3-Pyridyl)-pyrazol

Analog ⁸⁾ wurden 0,41 Mol Natriummethylat in 50 ml Methanol mit 0,41 Mol Ameisensäure-äthylester, 0,205 Mol 3-Acetylpyridin und 500 ml Benzol versetzt und 20 Std. unter Rückfluß gekocht. Das beim Abkühlen ausgefallene gelbe Na-Salz des 1-(3-Pyridyl)-1,3-propandions wurde abgesaugt. Ausb.: 86 % d. Th.

5 g der ungereinigten Substanz trug man unter Rühren in eine Aufschlammung von 9,3 g Hydrazinsulfat in 50 ml Wasser ein, erwärmte bis zur Lösung und rührte weitere 2 Std. Nach dem Erkalten wurde filtriert, mit Natriumcarbonat alkalisiert und i. Vak. zur Trockne eingedampft. Extraktion des Rückstandes mit Äther ergab nach dem Einengen ein gelbes Öl, das nicht kristallisiert werden konnte. Beim Versetzen mit Salzsäure und Eindampfen zur Trockne blieb ein weißer Rückstand. Schmp. des Hydrochlorids 213 – 214°, Ausb.: 81 % d. Th.

$\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_3 \cdot \text{HCl}$ (181,6)

Ber.: C 52,90 H 4,44 N 23,14 Cl 19,52

Gef.: C 52,52 H 4,49 N 22,95 Cl 19,55

3-(3-Piperidyl)-pyrazol (10)

3 g 3-(3-Pyridyl)-pyrazol wurden in 100 ml 15proz. HCl gelöst, mit 1,5 g Rhodium 5 % auf Aktivkohle versetzt und 24 Std. bei Raumtemp. und 10 at hydriert. Die filtrierte Lösung wurde i. Vak. zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand erstarrte als farblose Masse. Schmp. von $10 \cdot 2\text{HCl}$ 223 – 225°, Ausb.: 70 % d. Th.

$\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}_3 \cdot 2\text{HCl}$ (224,1)

Ber.: C 42,87 H 6,75 N 18,75

Gef.: C 42,98 H 6,88 N 18,70

19 C. Smith, J. Amer. chem. Soc. 53, 277 (1931).