

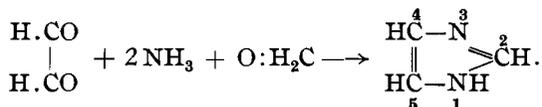
### 382. Rudolf Weidenhagen und Roland Herrmann: Eine neue Synthese von Imidazol-Derivaten.

[Aus d. Biochem. Abteil. d. Instituts für Zucker-Industrie, Landwirtschaftl. Abteil. d. Universität Berlin.]

(Eingegangen am 23. September 1935.)

Im Zusammenhang mit biochemischen Frage-Stellungen ergab sich die Notwendigkeit, eine Reihe bisher unbekannter oder schwer zugänglicher Imidazol-Derivate herzustellen. Eine Überprüfung der hierfür zur Verfügung stehenden Arbeitsweisen zeigte, daß es an einer einfachen und ergiebigen Synthese zum Aufbau von Imidazol-Abkömmlingen fehlt. Die im folgenden beschriebene Reaktion ist geeignet, die Lücke auszufüllen und den physiologisch so wichtigen Heterocyclus einer ausgiebigen biochemischen Bearbeitung zuzuführen.

Die neue Synthese knüpft an die zuerst von Radziszewski<sup>1)</sup> beschriebene klassische Darstellung von Imidazol aus Glyoxal, Ammoniak und Formaldehyd an, die nach folgendem Schema verläuft:



Die Leistungsfähigkeit dieser Methode hängt im wesentlichen von der Darstellungs-Möglichkeit entsprechender 1.2-Diketone ab, die aber trotz der Auffindung neuer Synthesen<sup>2)</sup> in den letzten Jahren immer noch als schwer zugänglich bezeichnet werden müssen. Zudem liefert die Kondensations-Reaktion selbst nur eine mangelhafte Ausbeute. Demgegenüber hat sich gezeigt, daß man die Imidazol-Synthese von den wesentlich leichter zugänglichen 1.2-Oxy-ketonen oder 1.2-Oxy-aldehyden aus bewerkstelligen kann. Diese Verbindungen können überraschenderweise mit Hilfe ammoniakalischer Kupferoxyd-Lösung in stöchiometrischem Verhältnis zu den entsprechenden 1.2-Diketonen oxydiert werden. Bei Gegenwart eines aliphatischen oder aromatischen Aldehyds tritt dabei in dem ammoniakalischen Milieu sofort die Kondensation der sozusagen in statu nascendi vorhandenen Diketone zum Imidazol-System ein. Darüber hinaus ersetzt bei dieser Reaktion das nach der Oxydation in einwertiger Form vorliegende Kupfer den Imid-Wasserstoff des Imidazols, so daß sich unlösliche Kupfersalze, bei komplizierteren Verbindungen wohl auch Kupferkomplexe, des entstandenen Imidazol-Derivates aus der Lösung abscheiden. Die Isolierung der freien Base beruht dann einfach auf einer Umsetzung der Kupferverbindungen in wäßriger Suspension oder bei zu erwartenden schwer löslichen Imidazolen in salzsaurer Lösung mit Schwefelwasserstoff. In einigen Fällen genügt bereits ein Auflösen in verd. Salzsäure in der Wärme, um die Abscheidung leicht krystallisierender Imidazol-Hydrochloride zu erreichen. (Vers. 5).

<sup>1)</sup> B. 15, 2706 [1882].

<sup>2)</sup> Madelung u. Oberwegner, B. 65, 931 [1932]; Riley, Morley u. Friend, Journ. chem. Soc. London 1932, 1875; Kröhnke, B. 66, 1386 [1933].

Der Vorteil der neuen Arbeitsweise liegt besonders darin, daß ammoniakalische Kupferlösung ein so gelindes Oxydationsmittel darstellt, daß man alle, auch empfindliche Substituenten, vorher in die Oxy-keto-Verbindung einführen kann und erst zuletzt den Imidazol-Ring schließt. Dieser Nutzen verbürgt die Überlegenheit der Synthese gegenüber dem von Wohl und Marckwald<sup>3)</sup> angegebenen Verfahren, wobei die aus Amino-aldehyden und Amino-ketonen mit Kaliumrhodanid entstehenden 2-Mercapto-imidazole zur oxydativen Entfernung des Schwefels mit wesentlich energischeren Oxydationsmitteln behandelt werden müssen<sup>4)</sup>.

Die Darstellung von Imidazol-Derivaten ist nunmehr geknüpft an die Bildung der Gruppe  $-\text{CO}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{Halogen}$ , wie sie leicht nach Friedel-Crafts oder mit Hilfe der Friesschen Verschiebung in aromatische Substanzen hereingebracht werden kann, oder wie man sie schließlich durch Halogenierung von Ketonen erhält. Die Hydrolyse des  $\omega$ -ständigen Halogens läßt sich, wie gefunden wurde, immer durch einfaches Kochen in wäßriger Lösung durchführen, wobei man den Endpunkt der Hydrolyse leicht durch Titration des abgespaltenen Halogenwasserstoffs ermitteln kann. In vielen Fällen hat sich aber die Isolierung des Carbinols gar nicht als notwendig erwiesen. Auch die Acetate, wie sie durch Umsetzung des  $\omega$ -ständigen Halogens mit Kaliumacetat in alkohol. Lösung leicht entstehen, sind direkt für die neue Synthese verwendbar, da die ammoniakalische Lösung auch gleichzeitig die Verseifung des Acetats bewirkt. Nicht nur in der aromatischen, sondern auch in der aliphatischen Reihe ist das Verfahren gut durchführbar. Hier kann besonders Acetol bzw. Acetol-acetat als Ausgangsmaterial dienen. Sogar das Chlor-aceton selbst ist zur Umsetzung geeignet, weil das Chloratom in dem ammoniakalischen Milieu leicht verseift wird. Interessanterweise ist auch  $\alpha, \alpha'$ -Dioxy-aceton für die neue Synthese tauglich und liefert in glatter Reaktion 4(5)-Oxymethyl-imidazol (Vers. 14). Diese Umsetzung ist noch aus einem anderen Grunde bedeutungsvoll: Parrod<sup>5)</sup> hat ermittelt, daß reduzierende Kohlehydrate, im weiteren Sinne auch Dioxy-aceton, von ammoniakalischer Kupferlösung, durch welche Sauerstoff oder Luft geleitet wird, teilweise in Imidazol-Derivate verwandelt werden. Dioxy-aceton liefert bei dieser Reaktion, neben einer Reihe von Oxydationsprodukten, wie Säuren, in einer Ausbeute von nur 0.1% (!) Oxymethyl-imidazol. Von diesem Forscher ist offenbar die nach stöchiometrischen Gesetzmäßigkeiten verlaufende Oxydation übersehen worden. Die Imidazol-Bildung aus Kohlehydraten ist dort überhaupt nur möglich, weil diese in ammoniakalischer Lösung immer geringe Mengen Formaldehyd bilden, ähnlich wie bei der klassischen Darstellung des 4(5)-Methyl-imidazols aus Traubenzucker mit Hilfe von Zinkhydroxyd-Ammoniak nach Windaus und F. Knoop<sup>6)</sup>. In diesem Zusammenhang ist es nicht unwichtig, auf eine Arbeit von Windaus und Ullrich<sup>7)</sup> zu verweisen, die aus Traubenzucker nach 3-jähriger (!) Einwirkung von Kupferhydroxyd-Ammoniak 4% Imidazol-4-carbonsäure erhalten haben. Die interessanten Umsetzungen, welche die eigentlichen Kohlehydrate nach unserem Verfahren erleiden, werden wir in einer späteren Arbeit behandeln.

<sup>3)</sup> B. 22, 586, 1353 [1889].

<sup>4)</sup> vergl. hier besonders die Dissertat. von W. Rottig, Münster i. W. [1935].

<sup>5)</sup> Bull. Soc. chim. France [4] 51, 1424 [1932].

<sup>6)</sup> B. 38, 1166 [1905].

<sup>7)</sup> Ztschr. physiol. Chem. 90, 366 [1914].

Es ist überraschend, daß die aufgefundene Methode in so glatter Weise und in Ausbeuten, die teilweise 90% erreichen, zu Imidazol-Derivaten führt. Nachdem die Oxydation der Oxy-keto-Verbindung zur Diketo-Verbindung stattgefunden hat, kommt auch diese für die Ringschließung in 2-Stellung in Frage, so daß aus Benzoyl-carbinol beispielsweise 2-Benzoyl-4(5)-phenyl-imidazol entstehen würde. Weiterhin können auch 2 Mol. der Diketo-Verbindung unter Dazwischen-schiebung von 2 Mol. Ammoniak zum 1,4-Diphenyl-3-oxy-pyrazin zusammentreten. Schließlich kann Phenyl-glyoxal, wie gefunden wurde, unter Abspaltung von Ameisensäure Benzaldehyd liefern, der seinerseits mit unverändertem Phenyl-glyoxal 2,4(5)-Diphenyl-imidazol bilden würde. In der Tat treten diese Umsetzungen ein, wenn man den zusätzlichen Aldehyd fortläßt<sup>8)</sup>. Aber auch bei Gegenwart von aliphatischen Aldehyden mit größerer Kettenlänge als Butyraldehyd treten offenbar infolge der Reaktions-Trägheit solcher Aldehyde jene unerwünschten Umsetzungen auf. Trotz diesem Mangel kann die neue Synthese eine große Vielseitigkeit beanspruchen. Die Arbeit wird in verschiedener Richtung fortgesetzt. Bei der Ausführung der Versuche hatten wir uns der dankenswerten Mithilfe von Fr. D. Wischnewsky und Fr. E. Seurig zu erfreuen.

### Beschreibung der Versuche<sup>8a)</sup>.

#### 1) 4(5)-Phenyl-imidazol.

Die Lösung von 14.5 g Benzoyl-carbinol<sup>9)</sup> ( $\frac{1}{2}$  H<sub>2</sub>O) in 200 ccm heißem Wasser wird schnell unter Umschütteln in eine Lösung von 40 g Kupferacetat und 15 ccm Formalin (40-proz.) in 300 ccm Ammoniak (25-proz.)<sup>9a)</sup> gegossen. Nach wenigen Sekunden beginnt unter Reduktion der Kupferlösung die Abscheidung des Kupfer(I)-salzes des Phenyl-imidazols. Man erhitzt zur Vervollständigung der Umsetzung noch kurze Zeit auf einem siedenden Wasserbade und kühlt dann ab. Die Ausbeute an hellgrauem Kupfersalz beträgt etwa 30 g. Diese werden in siedendem Wasser suspendiert und mit Schwefelwasserstoff zur freien Base umgesetzt. Im heißen Filtrat vom Kupfersulfid beginnt sofort die Krystallisation des 4(5)-Phenyl-imidazols, die durch Kühlung vervollständigt wird. Ausbeute 13 g (= 90% d. Th.) vom Schmp. 129—130<sup>10)</sup>.

Zur weiteren Identifizierung wurde noch das Pikrat in alkoholischer Lösung dargestellt. Schmp. 213<sup>10)</sup>.

5.202 mg Sbst.: 9.250 mg CO<sub>2</sub>, 1.410 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub> (373.1). Ber. C 48.26 H 2.94.

Gef. „ 48.52, „ 3.03.

Das Kupfersalz (amorph) besitzt annähernd die Zusammensetzung 1 Cu : 1 Phenyl-imidazol. Ber. Cu 30.63. Gef. Cu 28.47, 28.30.

<sup>8)</sup> vergl. dazu Pinner, B. **38**, 1531 [1905].

<sup>8a)</sup> Sämtliche Analysen wurden von dem Laborat. Dr. A. Schoeller, Berlin, ausgeführt. Die Temperaturen sind unkorrigiert angegeben.

<sup>9)</sup> Dargestellt durch 20-stdg. Kochen von  $\omega$ -Chlor-acetophenon in Wasser ( $\frac{1}{10}$  Mol in 3 l H<sub>2</sub>O) und Eindampfen bis zur Krystallisation. Der Endpunkt der Verkokung kann durch Titration der abgespaltenen HCl bestimmt werden.

<sup>9a)</sup> Die Konzentration des Ammoniaks kann hier und in den übrigen Versuchen in weiten Grenzen schwanken.

<sup>10)</sup> Pinner, B. **35**, 4135 [1902]; Grant u. Pyman, Journ. chem. Soc. London **119**, 1893 [1921].

## 2) 4(5)-Phenyl-2-methyl-imidazol.

Die Darstellung erfolgt in gleicher Weise wie die des 4(5)-Phenyl-imidazols (1), nur werden der ammoniakalischen Kupferlösung anstelle des Formalins 6.0 g Acetaldehyd zugesetzt. Ausbeute an Kupfersalz (blaugrau) = 30 g. Die Umsetzung zur freien Base geschieht ebenfalls in der gleichen Weise wie bei 1). Ausbeute an kryst. 4(5)-Phenyl-2-methyl-imidazol: 12 g = 76% d. Th. Schmp. 161—162<sup>0</sup>, feine Nadeln<sup>11)</sup>.

4.832 mg Sbst.: 13.405 mg CO<sub>2</sub>, 2.740 mg H<sub>2</sub>O. — 2.395 mg Sbst.: 0.372 ccm N (23<sup>0</sup>, 761 mm).

C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub> (158.1). Ber. C 75.90, H 6.39, N 17.71.  
Gef. „ 75.66, „ 6.34, „ 17.93.

## 3) 4(5)-Phenyl-2-äthyl-imidazol.

Die Lösung von 7.25 g Benzoyl-carbinol ( $\frac{1}{2}$  H<sub>2</sub>O) in 100 ccm heißem Wasser wird unter kräftigem Umschütteln in eine Lösung von 20 g Kupferacetat und 3.5 g Propionaldehyd (20% Überschuß) in 150 ccm 25-proz. Ammoniak eingetragen. Nach kurzem Erhitzen auf dem siedenden Wasserbade beginnt die Abscheidung des Kupfersalzes des 4(5)-Phenyl-2-äthyl-imidazols. Ausbeute an Kupfersalz 15.5 g (hellbraun). Die Umsetzung zur freien Base erfolgte wie unter 1). Ausbeute: 3.0 g = 35% d. Th. Nach Umkrystallisation aus 50-proz. Alkohol: Schmp. 133<sup>0</sup>, Plättchen.

4.562 mg Sbst.: 12.780 mg CO<sub>2</sub>, 2.820 mg H<sub>2</sub>O. — 2.540 mg Sbst.: 0.360 ccm N (23<sup>0</sup>, 759 mm).

C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub> (172.10). Ber. C 76.70, H 7.03, N 16.27.  
Gef. „ 76.40, „ 6.92, „ 16.32.

## 4) 4(5)-Phenyl-2-isopropyl-imidazol.

Darstellung wie 3), jedoch anstelle des Propionaldehyds 4.0 g Isobutyraldehyd. Ausbeute an Kupfersalz des 4(5)-Phenyl-2-isopropyl-imidazols 10 g (orange gelb). Daraus freie Base: 3.75 g = 40% d. Th. Nach Umkrystallisieren aus 70-proz. Alkohol farblose Prismen vom Schmp. 180<sup>0</sup>.

5.152 mg Sbst.: 14.615 mg CO<sub>2</sub>, 3.500 mg H<sub>2</sub>O. — 2.475 mg Sbst.: 0.321 ccm N (21.5<sup>0</sup>, 759 mm).

C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub> (186.1). Ber. C 77.38, H 7.58, N 15.04.  
Gef. „ 77.40, „ 7.60, „ 15.01.

## 5) 4(5).2-Diphenyl-imidazol.

Die Lösung von 1.45 g Benzoyl-carbinol ( $\frac{1}{2}$  H<sub>2</sub>O) in 20 ccm heißem Wasser wird in eine Lösung von 4.0 g Kupferacetat in 30 ccm 25-proz. Ammoniak, in der 1.1 g Benzaldehyd suspendiert sind, unter kräftigem Umschütteln eingetragen. Es scheiden sich 3.0 g gelbbraunes Kupfersalz des Diphenyl-imidazols ab. Da die freie Base in heißem Wasser schwer löslich ist, eignet sich die direkte Umsetzung des Kupfer-Niederschlags mit H<sub>2</sub>S nicht. Das Kupfersalz wird daher in viel verd. Salzsäure in der Siedehitze gelöst. Beim Abkühlen scheidet sich sofort das Hydrochlorid des

<sup>11)</sup> M. Levy, B. 21, 2195 [1888] (dort aus 2-Methyl-5-phenyl-oxazol, Schmp. 158 bis 159<sup>0</sup>).

2,4(5)-Diphenyl-imidazols in farblosen Nadeln ab<sup>12)</sup>. Schmp. 273°. Die Ausbeute beträgt 1.8 g = 66% d. Th.

4.892 mg Sbst.: 11.745 mg CO<sub>2</sub>, 2.390 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>Cl + H<sub>2</sub>O (274.56). Ber. C 65.56, H 5.46.

Gef. „ 65.50, „ 5.47.

0.5064 g Sbst., bei 50° getrockn.: Abnahme: 0.0346 g.

C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>Cl + H<sub>2</sub>O (274.56). Ber. 1 H<sub>2</sub>O 6.55. Gef. 1 H<sub>2</sub>O 6.83.

Die freie Base läßt sich aus der wäßrigen Lösung des Hydrochlorids mit Ammoniak abscheiden. Sie wird in Äther aufgenommen, zur Trockne gebracht und aus Benzol umkrystallisiert. Farblose Nadeln vom Schmp. 193°<sup>13)</sup>.

#### 6a) *o*-Oxybenzoyl-carbinol (*o*-Oxy- $\omega$ -oxy-acetophenon).

Als Ausgangsmaterial diene das durch Friessche Verschiebung aus *o*-Chloracetyl-phenol dargestellte *o*-Oxy- $\omega$ -chlor-acetophenon<sup>14)</sup>. 17 g dieser Verbindung wurden in 3 l Wasser etwa 15–20 Stdn. gekocht, bis das Chlor vollständig als Salzsäure abgespalten war (Titration). Während beim Versuch, das Chlor mit Na-Acetat gegen den Acetylrest auszutauschen, nur Cumaranon gebildet wird, gehen bei der „Verkochung“ etwa 20% in *o*-Oxy- $\omega$ -oxy-acetophenon über, das beim Einengen der salzsauren Lösung im Vakuum ausfällt (3 g) (vergl. auch 7a). Farblose Nadeln vom Schmp. 65° (aus Wasser umkrystallisiert).

5.151 mg Sbst.: 11.855 mg CO<sub>2</sub>, 2.470 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub> (152.06). Ber. C 63.16, H 5.26.

Gef. „ 62.70, „ 5.37.

#### 6b) 4(5)-[*o*-Oxy-phenyl]-imidazol.

Eine Lösung von 1.5 g *o*-Oxybenzoyl-carbinol (6a) in 30 ccm heißem Wasser wurde in eine Lösung von 4.0 g Kupferacetat und 1.5 ccm Formalin (40-proz.) in 40 ccm 12.5-proz. Ammoniak eingegossen. Nach kurzer Erhitzung im siedenden Wasser begann die Ausscheidung des gelbbraunen Kupfersalzes (2.5 g). Nach Umsetzen mit Schwefelwasserstoff werden aus der wäßrigen, von Kupfersulfid heiß filtrierten Lösung 1.3 g = 80% d. Th. an 4(5)-*o*-Oxyphenyl-imidazol erhalten. Farblose Prismen vom Schmp. 181°.

4.968 mg Sbst.: 12.255 mg CO<sub>2</sub>, 2.270 mg H<sub>2</sub>O. — 2.575 mg Sbst.: 0.400 ccm N (23°, 749 mm).

C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O (160.06). Ber. C 67.50, H 5.00, N 17.50.

Gef. „ 67.28, „ 5.11, „ 17.65.

<sup>12)</sup> Unser Hydrochlorid krystallisierte immer mit 1 H<sub>2</sub>O; vergl. B. 34, 639 [1901].

<sup>13)</sup> Die freie Base wird von F. Kunckell, B. 34, 637 [1901], dargestellt aus Benzamidin und Brom-acetophenon, mit Schmp. 193° und von St. S. Minovici, B. 29, 2097 [1896], dargestellt aus Diphenyl-oxazol und alkohol. NH<sub>3</sub>, sowie aus Phenylamino-acetonitril, mit Schmp. 162° beschrieben. Nach Burtles u. Pyman, Journ. chem. Soc. London 123, 364 [1923], geben die beiden Basen das gleiche Hydrochlorid vom Schmp. 273°; die daraus mit Soda frei gemachte Base hatte den niedrigen Schmp. Wir erhielten aus dem Hydrochlorid vom Schmp. 273° immer die hochschmelzende Base. Wir glauben im Gegensatz zu Burtles u. Pyman, daß hier Polymorphie, und nicht Isomerie, vorliegt.

<sup>14)</sup> K. Fries u. W. Pfaffendorf, B. 43, 214 [1910].

7a) 5-Methyl-2-oxy-benzoylcarbinol<sup>14a)</sup>.

Entsprechend der Darstellung des *o*-Oxybenzoyl-carbinols (6a) diente als Ausgangsmaterial 5-Methyl-2-oxy- $\omega$ -chlor-acetophenon, das durch Friessche Verschiebung aus dem Chlor-acetat des *p*-Kresols erhalten wurde<sup>15)</sup>. 18.4 g dieser Verbindung wurden in 3 l Wasser bis zur vollständigen Abspaltung des Chlors als Salzsäure (Titration) gekocht (15—20 Stdn.). Die salzsaure Lösung wurde im Vakuum auf ein kleines Volumen eingengt. Dabei scheidet sich das Carbinol als käsiger Niederschlag ab, der sich aus Wasser umkristallisieren läßt: feine Nadeln vom Schmp. 76—77°, Ausbeute: 6.6 g = 40% d. Th.; der Rest geht in das entsprechende Cumaranon über.

4.923 mg Sbst.: 11.750 mg CO<sub>2</sub>, 2.630 H<sub>2</sub>O.

C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub> (166.08). Ber. C 65.03, H 6.07.

Gef. „ 65.10, „ 5.98.

7b) 4(5)-[5-Methyl-2-oxy-phenyl]-imidazol<sup>14a)</sup>.

Eine Lösung von 1.66 g 5-Methyl-2-oxy-benzoylcarbinol (7a) in 60 ccm heißem Wasser wird in eine Lösung von 4 g Kupferacetat und 1.5 ccm Formalin (40-proz.) in 30 ccm 25-proz. Ammoniak gegeben, wobei sofort die Umsetzung zum Kupfersalz des Imidazols stattfindet. Nach kurzer Erwärmung und nachfolgender Kühlung wird genutscht. 2.9 g dunkelbraunes Kupfersalz des Kresyl-imidazols. Nach der Umsetzung mit H<sub>2</sub>S in der Siedehitze kristallisiert in dem vom Kupfersulfid befreiten Filtrat die freie Base, die sich aus Wasser umlösen läßt. Ausbeute 0.9 g = 52% d. Th. Schneeweiße Prismen vom Schmp. 136—137°.

4.770 mg Sbst.: 12.010 mg CO<sub>2</sub>, 2.460 mg H<sub>2</sub>O. — 2.410 mg Sbst.: 0.331 ccm N (20.5°, 759 mm).

C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O (174.1). Ber. C 68.93, H 5.80, N 16.08.

Gef. „ 68.67, „ 5.77, „ 15.92.

Die Zusammensetzung des Kupfersalzes entspricht hier etwa dem Verhältnis 2 Cu : 3 Imidazol. Ber. Cu 19.4, gef. Cu 21.15 (ber. für 1 : 1 Cu 26.6, für 1 : 2 Cu 15.3).

8) 4(5)-[*p*-Methoxy-phenyl]-imidazol.

*p*-Methoxy-benzoylcarbinol: Die Darstellung erfolgte in Anlehnung an die Vorschrift von Böeseken, Hansen u. Bertram<sup>16)</sup>, die wesentlich vereinfacht wurde. Bromierung von *p*-Methoxy-acetophenon, HBr durch CO<sub>2</sub>-Strom entfernt, in Wasser gegossen.  $\omega$ -Bromverbindung in Wasser verkocht ( $\frac{1}{10}$  Mol in 3 l), bis alles Brom als Bromwasserstoff zu titrieren war.

1.6 g *p*-Methoxy-benzoylcarbinol wurden in 100 ccm heißem Wasser gelöst und die Lösung mit einer solchen von 4 g Kupferacetat und 1.5 ccm Formalin (40-proz.) in 30 ccm Ammoniak (25-proz.) heiß zusammengegeben. Nach kurzem Erhitzen auf dem siedenden Wasserbade wurden 3.9 g hellgraues Kupfersalz des 4(5)-[*p*-Methoxy-phenyl]-imidazols gewonnen, das nach Umsetzen mit Schwefelwasserstoff in der Siedehitze

<sup>14a)</sup> Diese Substanzen wurden von Hrn. cand. chem. H. Wegner dargestellt.

<sup>15)</sup> K. Fries u. G. Finck, B. 41, 4271 [1908], u. zw. S. 4276.

<sup>16)</sup> Rec. Trav. chim. Pays-Bas 35, 311 [1916].

die freie Base lieferte<sup>17)</sup>. Ausbeute: 1.4 g = 80% d. Th. Aus Wasser farblose Plättchen, die sich an der Luft schwach rosa färben. Schmp. 136 bis 137°.

5.165 mg Sbst.: 13.010 mg CO<sub>2</sub>, 2.650 mg H<sub>2</sub>O. — 2.442 mg Sbst.: 0.343 ccm N (25°, 753 mm).

C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O (174.1). Ber. C 68.93, H 5.80, N 16.08.  
Gef. „ 68.70, „ 5.74, „ 15.94.

#### 9) 4(5)-[*p*-Acetamino-phenyl]-imidazol.

In eine Lösung von 4 g Kupferacetat und 1.5 ccm Formalin (40-proz.) in 30 ccm 25-proz. Ammoniak werden 2.35 g *p*-Acetamino-benzoylcarbinol-acetat<sup>18)</sup>, die in 20—30 ccm Wasser suspendiert sind, eingetragen. Unter Umschütteln wird  $\frac{1}{4}$  Stde. auf dem siedenden Wasserbade erhitzt. Das abgeschiedene Kupfersalz wird abgenutscht und zur Entfernung etwaiger Reste nicht umgesetzten Acetates mit Methylalkohol gewaschen. Die Darstellung der freien Base geschieht durch Entkupferung mit H<sub>2</sub>S in der Siedehitze. Die Ausbeute an reinem 4(5)-[*p*-Acetamino-phenyl]-imidazol beträgt 1.3 g = 65% d. Th. Aus Wasser farblose Prismen vom Schmp. 250—251°, die sich am Licht schwach rosa färben.

4.533 mg Sbst.: 10.872 mg CO<sub>2</sub>, 2.210 mg H<sub>2</sub>O. — 2.578 mg Sbst.: 0.461 ccm N (22.5°, 753 mm).

C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O (201.10). Ber. C 65.64, H 5.52, N 20.88.  
Gef. „ 65.41, „ 5.45, „ 20.46.

#### 10) 4(5)-[*p*-Amino-phenyl]-imidazol.

Die Lösung von 5.8 g *p*-Amino-benzoylcarbinol-acetat<sup>19)</sup> in 30 ccm 50-proz. Alkohol wird in eine Lösung von 12 g Kupferacetat und 5 ccm Formalin (40-proz.) in 100 ccm 25-proz. Ammoniak gegeben. Beim Erwärmen auf dem siedenden Wasserbade scheiden sich nach wenigen Minuten 5.5 g Kupfersalz des 4(5)-[*p*-Amino-phenyl]-imidazols ab. Nach der Entfernung des Kupfers mit Schwefelwasserstoff in siedendem Wasser krystallisieren im Filtrat 3.85 g freie Base = 76% d. Th. vom Schmp. 94—95°. Durch Umlösen aus Wasser steigt der Schmp. noch auf 97°<sup>20)</sup>, schwach gelb gefärbte Prismen. Die bei gewöhnlicher Temperatur getrocknete Substanz enthält 1 Mol. Wasser, von dem im Hochvakuum bei 40°  $\frac{1}{2}$  Mol. abgegeben wird.

4.721 mg Sbst.: 11.116 mg CO<sub>2</sub>, 2.490 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub> +  $\frac{1}{2}$  H<sub>2</sub>O (168.1). Ber. C 64.24, H 6.01.  
Gef. „ 64.22, „ 5.90.

#### 11) 4(5)-[*p*-Carboxy-phenyl]-imidazol.

Eine Lösung von 5.4 g *p*-Carboxy-benzoylcarbinol<sup>21)</sup> in wenig verd. wäßrigen Ammoniak wird mit einer Lösung von 12 g Kupferacetat und 5 ccm Formalin in 100 ccm 25-proz. Ammoniak vermischt. Nach

<sup>17)</sup> vergl. dazu W. Rottig, Dissertat. Münster, 1935, S. 36.

<sup>18)</sup> Kunckell, B. **33**, 2644 [1900], u. zw. S. 2645. <sup>19)</sup> Kunckell, ebenda S. 2646.

<sup>20)</sup> Balaban u. King, Journ. chem. Soc. London **127**, 2701 [1925], u. zw. S. 2712, dort Schmp. 98°, dargestellt durch Reduktion von *p*-Nitrophenyl imidazol; vergl. dazu W. Rottig, Dissertat. Münster, 1935, S. 37.

<sup>21)</sup> W. Langenbeck u. J. Baltus, B. **67**, 1208 [1934].

20 Min. beginnt beim Erhitzen auf dem Wasserbade die Abscheidung des hellblauen Kupfersalzes des 4(5)-[*p*-Carboxy-phenyl]-imidazols, die schließlich eine Menge von 9 g erreicht. Die Umsetzung zur metall-freien Verbindung erfolgt mit Schwefelwasserstoff in heißer wäßriger Suspension. Das Filtrat vom Kupfersulfid wird im Vakuum eingengt bis die Imidazolybenzoesäure in farblosen Nadeln krystallisiert; Ausbeute: 3.5 g = 62% d. Th. Schmp. 308°. Die Substanz ist in Wasser schwer löslich und läßt sich daraus umkrystallisieren, bildet aber leicht übersättigte Lösungen.

5.304 mg Sbst.: 12.370 mg CO<sub>2</sub>, 2.030 mg H<sub>2</sub>O. — 2.895 mg Sbst.: 0.383 ccm N (24°, 749 mm).

C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (188.1). Ber. C 63.83, H 4.26, N 14.90.

Gef. „ 63.61, „ 4.28, „ 14.98.

Die Base bildet ein Hydrochlorid, das man schon beim Umlösen der freien Base aus verd. Salzsäure erhält. Es krystallisiert in schönen Prismen vom Schmp. 338°, die in Wasser leicht löslich sind und 1 Mol. Krystallwasser enthalten.

4.698 mg Sbst.: 8.550 mg CO<sub>2</sub>, 1.820 mg H<sub>2</sub>O. — 3.018 mg Sbst.: 0.295 ccm N (24°, 767 mm).

C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Cl + H<sub>2</sub>O (242.6). Ber. C 49.46, H 4.53, N 11.54.

Gef. „ 49.68, „ 4.34, „ 11.33.

0.400 g Sbst., bei 80° im Hochvakuum getrockn.: 0.0294 g Gewichtsabnahme; ber. 1 H<sub>2</sub>O 7.42, gef. 1 H<sub>2</sub>O 7.35.

## 12) 4(5)-Methyl-imidazol.

5.8 g Acetol-acetat<sup>22)</sup> werden in eine ammoniakalische Kupferacetat-Lösung gegeben, die 20 g Kupferacetat und 7.5 ccm Formalin (40-proz.) in 100 ccm 25-proz. Ammoniak enthält. Nach  $\frac{1}{4}$ -stdg. Erhitzen auf 100° erfolgt die Verseifung des Acetats, und die Abscheidung des Methylimidazol-Kupfers beginnt. Die Darstellung der freien Base geschieht wieder durch Umsetzen des Kupfersalzes mit Schwefelwasserstoff in wäßriger Suspension. Die Lösung der Base wird im Vakuum bis zur Sirupdicke eingengt. Beim Abkühlen und Reiben beginnt die Krystallisation. Zur Reinigung wird zweckmäßig im Hochvakuum destilliert<sup>23)</sup>. Man erhält 5.5—6 g Kupfersalz (graugrün), aus dem 3.0 g Base gewonnen werden, entspr. 73% d. Th. Der Schmp. der Base war 56°<sup>24)</sup>, der des Pikrats 159—160°. Die Base läßt sich auch aus Chlor-aceton direkt anstelle von Acetol-acetat bereiten, jedoch sind hier die Ausbeuten geringer.

## 13) 4(5).2-Dimethyl-imidazol.

Die Darstellung lehnt sich eng an die des 4(5)-Methyl-imidazols (12) an mit dem Unterschied, daß anstelle von Formalin 3.0 g Acetaldehyd eingesetzt werden. Es werden 5 g Kupfersalz (grünlich) erhalten, die 2.95 g Base liefern, entspr. 62% d. Th. Zur Reinigung wird im Hochvakuum

<sup>22)</sup> Dargestellt nach Madelung u. Oberwegner, B. **65**, 940 [1932].

<sup>23)</sup> Weidenhagen u. Herrmann, Ztschr. d. Wirtschafts-Gruppe Zucker-Industr. **85**, 128 [1935].

<sup>24)</sup> Entsprechend der Literatur, wo die Base auf anderem Wege hergestellt ist: Windaus u. Knoop, B. **38**, 1166 [1905]; Gabriel u. Pinkus, B. **26**, 2205 [1893].

destilliert (Sdp.<sub>0.02</sub> 118—120°). Der Schmp. der Base (92°)<sup>25</sup>) und ihres Pikrates (143°)<sup>26</sup>) stimmt mit dem in der Literatur angegebenen überein. Die Base kann ebenfalls aus Chlor-aceton anstelle von Acetol-acetat erhalten werden, doch sind auch hier die Ausbeuten niedriger (etwa 49% d. Th.).

#### 14) 4(5)-Oxymethyl-imidazol.

Eine Lösung von 20 g Kupferacetat und 7.5 ccm Formalin (40-proz.) in 150 ccm Ammoniak (25-proz.) wird mit 4.5 g Dioxy-aceton<sup>26</sup>), gelöst in wenig Wasser, versetzt. Nach kurzem Erhitzen auf dem Wasserbade erfolgt die Abscheidung der grünen Kupfer(I)-Verbindung des 4(5)-Oxymethyl-imidazols. Man überzeugt sich von Zeit zu Zeit durch Abkühlen von Proben von dem Fortgang der Umsetzung, da das Kupfersalz in der Wärme eine erhebliche Löslichkeit besitzt. Sobald nach dem Abkühlen die überstehende Lösung nahezu entfärbt ist, wird das Erhitzen unterbrochen und gekühlt. Bei richtiger Einhaltung der Bedingungen werden 6 g Kupfersalz erhalten. Die Umsetzung zur Base erfolgt in der üblichen Weise mit H<sub>2</sub>S. Die Lösung wird mit Kohle entfärbt und im Vakuum zur Sirupdicke eingengt. Der Rückstand wird in Chloroform aufgenommen, das beim Verdampfen schließlich 3.5 g 4(5)-Oxymethyl-imidazol, entspr. 71% d. Th., hinterläßt. Die Krystallisation der Base dauert ohne Animpfen längere Zeit. Schmp. 93—94°. Das Pikrat zeigt den in der Literatur angegebenen Schmp. von 207°<sup>27</sup>).

#### 15) Imidazol.

1.8 g Glykolaldehyd<sup>28</sup>) werden in eine Lösung eingetragen, die 12 g Kupferacetat und 4—5 ccm Formalin (40-proz.) in 100 ccm 25-proz. Ammoniak enthält. Man erhitzt langsam auf 100° (Wasserbad), bis die Abscheidung des grünlichen Kupfer-imidazols (1.6 g) beginnt. Nach dem Umsetzen mit H<sub>2</sub>S verbleiben beim Eindampfen der vom Kupfersulfid befreiten Lösung 0.9 g Imidazol, entspr. 44% d. Th., das durch Schmp. (88—89°) und Vergleich mit einer aus Imidazol-dicarbonsäure hergestellten Probe<sup>29</sup>) identifiziert wurde<sup>30</sup>).

<sup>25</sup>) Windaus, B. **39**, 3886 [1906]; Windaus u. Langenbeck, B. **55**, 3707 [1922]; K. Bernhauer, Ztschr. physiol. Chem. **183**, 67 [1929].

<sup>26</sup>) Eine kleine Probe von Dioxy-aceton erhielten wir zuerst von Hrn. Prof. H. O. L. Fischer, Basel, später eine größere Menge von der I.-G. Farbenind. A.-G., Werk Höchst; wir möchten auch an dieser Stelle für die freundliche Überlassung des Materials herzlich danken.

<sup>27</sup>) Pyman, Journ. chem. Soc. London, **99**, 669, 673 [1911].

<sup>28</sup>) H. O. L. Fischer u. C. Taube, B. **60**, 1707 [1927]; derselbe und L. Feldmann, B. **62**, 854 [1929].

<sup>29</sup>) Fargher u. Pyman, Journ. chem. Soc. London **115**, 227 [1919].

<sup>30</sup>) Die hier beschriebene Darstellung des unsubstituierten Imidazols ist nur der Vollständigkeit halber angeführt.