

**108. Rudolf Weidenhagen, Roland Herrmann und Hans Wegner:
Über neue Abkömmlinge des Imidazols (IV. Mitteil.¹⁾ über Imidazole).**

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

(Eingegangen am 19. Februar 1937.)

Bei der in der ersten Mitteilung¹⁾ dieser Reihe beschriebenen neuen Synthese von Imidazol-Derivaten war eine Reihe von Fragen offen geblieben, die in der vorliegenden Arbeit eine Beantwortung finden sollen.

Damals waren als Ausgangsmaterialien in erster Linie 1.2-Oxy-oxo-Verbindungen mit primärer Alkohol-Gruppe herangezogen worden; es hat sich jedoch gezeigt, daß auch 1.2-Oxyketone mit sekundärer Alkohol-Gruppe zur Imidazol-Bildung nach unserer Methode befähigt sind, im einfachsten Fall also auch Acyloine die Kondensation geben. Als Beispiele wurden entsprechende Verbindungen aus Acetoin, Benzoin und Furoin unter Verwendung von Formaldehyd, Benzaldehyd und Furfurol dargestellt; im einzelnen die folgenden Körper: 4.5-Difuryl-imidazol (Vers. 1), 2.4.5-Tri-furyl-imidazol (Vers. 2), 4.5-Dimethyl-imidazol, 2.4.5-Trimethyl-imidazol, 4.5-Diphenyl-imidazol und 2.4.5-Triphenyl-imidazol (Vers. 3). Ein Teil dieser Substanzen ist bereits auf anderem Wege erhalten worden.

Besonders interessant gestaltet sich die Einwirkung der ammoniakalischen Kupfer(II)-Lösung bei Gegenwart von Formaldehyd auf Fructose. Diese Keto-hexose liefert überraschenderweise in einer Ausbeute von fast 40% 4(5)-Oxymethyl-imidazol (Vers. 4). Nachdem in der ersten Mitteilung²⁾ gezeigt worden ist, daß bei der gleichen Behandlung Dioxy-aceton erwartungsgemäß 4(5)-Oxymethyl-imidazol liefert, muß diese Triose offenbar auch bei der Oxymethyl-imidazol-Bildung aus Fructose als Zwischenprodukt angenommen werden. Die Fructose zerfällt demnach im ammoniakalischen Milieu in 1 Mol. Dioxy-aceton und 1 Mol. Glycerinaldehyd, von denen das erstere sozusagen durch Imidazolbildung abgefangen wird, während der Glycerinaldehyd vermutlich infolge seiner empfindlichen Aldehyd-Gruppe sofort zu weit oxydiert wird. Es liegt hier der erste Fall vor, daß bei einer rein chemischen Zerfalls-Reaktion einer Hexose Dioxy-aceton als erste Stufe nachgewiesen werden konnte. Auch die 4(5)-Methyl-imidazol-Bildung aus Kohlenhydraten nach Windaus und Knoop³⁾ erfolgt demnach wohl so, daß zuerst unveränderte Triosen auftreten, die dann unter der Einwirkung des Zinkhydroxyd-Ammoniaks unter Wasser-Abspaltung anschließend in Methyl-glyoxal übergehen, ehe die Methyl-imidazol-Bildung erfolgen kann, weil die zur primären Oxymethyl-imidazol-Bildung notwendigen Milieubedingungen fehlen. Da auch Glucose und Invertzucker, allerdings in geringerer Ausbeute, die von uns aufgefundenen Reaktion liefern, sind 4(5)-Oxymethyl-imidazol und damit auch die durch Oxydation daraus einfach zu gewinnende 4(5)-Imidazol-carbonsäure⁴⁾ leicht zugänglich geworden.

¹⁾ Es sei nachträglich bezeichnet als I. Mitteil. B. **68**, 1953 [1935], als II. Mitteil. B. **68**, 2205 [1935], als III. Mitteil. B. **69**, 2263 [1936]. — Vorliegende Untersuchung hat Hr. Dr. Herrmann nur zu einem Teil mitbearbeitet, da er im Verlaufe derselben in ein anderes Institut übergetreten ist. R. Weidenhagen.

²⁾ Weidenhagen u. Herrmann, B. **68**, 1961 [1935].

³⁾ B. **38**, 1166 [1905].

⁴⁾ Pyman, Journ. chem. Soc. London **109**, 192 [1916].

Über die Umsetzung weiterer Kohlehydrate wird später berichtet werden.

Es hatte sich früher gezeigt, daß eine Substitution in 2-Stellung am Imidazol keine besonderen physiologischen Wirkungen hervorzubringen vermag. Es wurden daher einige 4(5)-substituierte Imidazole bereitet wie Methyl-, Äthyl- und Isopropyl-phenyl-imidazol (Vers. 5—7). Die Verbindungen waren im allgemeinen blutdrucksenkend, zeigten aber nur ange deutete Uteruswirkung.

In gleich einfacher Weise konnten das 4(5)-*p*-Chlor-phenyl- und 4(5)-*p*-Brom-phenyl-imidazol aus den entsprechenden Carbinolen gewonnen werden⁵⁾ (Vers. 8—9). Der Imidazolkern beeinflußt offenbar die Reaktionsfähigkeit des Halogens sehr stark, so daß es nicht gelang, über die Halogene neue Substituenten einzuführen. Die Basen lieferten z. B. weder in Äthyl- noch in Isoamyl-Äther mittels Magnesiums die Grignard-Verbindungen, auch war es nicht möglich, die Halogene im Druckrohr mit Natriumarsenit auszutauschen⁶⁾.

Die Verknüpfung des Naphthalin-Ringes mit dem Imidazol wurde durch die Synthese des 4(5)- β -Naphthyl-imidazols über das entsprechende β -Naphthoyl-carbinol vollzogen (Vers. 10). Die Leichtigkeit dieser Reaktion soll noch zu weiteren Synthesen von uns benutzt werden.

Die Reihe der für die Imidazol-Synthese nutzbaren Aldehyde konnte durch die Miteinbeziehung des Furfurols erweitert werden. Außer dem bereits erwähnten 2,4,5-Trifuryl-imidazol wurde als Beispiel noch das 2-Furyl-4(5)-phenyl-imidazol dargestellt (Vers. 11).

Besondere pharmakologische Wirkungen kommen diesen Verbindungen nicht zu.

Nachdem bereits Pauly⁷⁾ auf die leichte Jodierbarkeit des Imidazols und seiner Abkömmlinge einerseits und auf die verhältnismäßig große Haftfestigkeit dieses Halogens andererseits hingewiesen hat, lag es nahe, eine Reihe der durch unsere Synthese neu aufgefundenen Imidazol-Derivate in dieser Richtung auszuwerten.

Von den in Frage kommenden Verbindungen wurde zunächst das 4(5)-[*p*-Carboxy-phenyl]-imidazol⁸⁾ der Jodierung unterworfen, weil dieser Ausgangskörper bei der pharmakologischen Prüfung keinerlei Wirkungen gezeigt hatte. Es gelang, hiervon die Mono- und Di-Jod-Verbindung mit einem Jodgehalt von 40,37 % und 57,55 % rein darzustellen (Vers. 12/13).

Da das Verfahren zur Darstellung des freien 4(5)-[*p*-Carboxy-phenyl]-imidazols verhältnismäßig umständlich ist, wurde versucht, durch Oxydation des leichter darstellbaren 4(5)-[*p*-Methyl-phenyl]-imidazols mit Bariumpermanganat in einfacherer Weise zu der Carboxy-Verbindung zu gelangen; die Oxydation fand indessen nicht, wie

⁵⁾ vergl. dazu W. Rottig, Dissertat. Münster [1935], S. 25; dort war es nicht möglich, diese Halogen-Verbindungen durch Einwirkung von Phosphorpentachlorid auf die Oxy-Verbindungen darzustellen.

⁶⁾ Diese Beobachtungen decken sich mit denen von Balaban, Journ. chem. Soc. London **1932**, 2423, der bereits am Beispiel der 4(5)-Brom-imidazol-5(4)-carbonsäure die Nichtaustauschbarkeit des Halogens gegen Arsen bei Einwirkung von Natriumarsenit feststellte.

⁷⁾ B. **41**, 4011 [1908]; B. **43**, 2243 [1910].

⁸⁾ Weidenhagen u. Herrmann, B. **68**, 1959 [1935].

erwartet, an der Methyl-Gruppe, sondern am Imidazol-Ring statt unter Bildung von *p*-Tolylsäure, die durch den Schmelzpunkt identifiziert wurde⁹⁾.

Weiterhin wurde die 4(5)-Imidazol-*[p*-phenyl-sulfonsäure]¹⁰⁾ jodiert und das Di-jodierungsprodukt mit einem Jodgehalt von 49.73% isoliert (Vers. 14). Die Monojodierung lieferte auch unter den vorsichtigsten Arbeitsbedingungen stets Produkte mit zu hohem Jodgehalt. Dieselbe Erscheinung zeigte sich auch bei der Jodierung der 4(5)-Methyl-imidazol-5(4)-sulfonsäure¹¹⁾. Der Versuch, in die 4(5)-Imidazol-carbonsäure¹²⁾ Jod einzuführen, zeigte unerwarteterweise, daß in diesem Fall die Jodierung auch gleichzeitig eine Decarboxylierung bewirkte und das Reaktionsprodukt nicht aus Dijod-imidazol-carbonsäure, sondern aus 2.4.5-Trijod-imidazol bestand, wie sich durch die Analyse und das sonstige Verhalten (Bicarbonat-Unlöslichkeit) der Verbindung eindeutig ergab (Vers. 15).

Leider erwiesen sich die neu dargestellten Jodverbindungen doch als zu giftig. Vom *[p*-Carboxy-phenyl]-dijod-imidazol wirkten 0.3 g pro kg Maus stets tödlich; die entsprechende Sulfonsäure war etwas weniger giftig. Offenbar tritt also im Organismus verhältnismäßig leicht Jod-Abspaltung ein, da die unjodierten Verbindungen sich als unschädlich erwiesen hatten.

Eine wichtige Aufgabe sahen wir in der Auffindung einer allgemein anwendbaren Methode zur Löslichmachung an sich schwer löslicher Abkömmlinge des Imidazols. Auf die Weise könnte eine Reihe weiterer Verbindungen der biochemischen Bearbeitung erschlossen werden. Z. B. konnte die von Langenbeck¹³⁾ gefundene katalytische Steigerung der Katalase- und Peroxydase-Wirkung des Hämins durch Imidazol-Basen nur bei einigen Imidazol-Verbindungen geprüft werden, während die meisten anderen infolge ihrer Unlöslichkeit nicht in Betracht kamen. Leider ist die Möglichkeit der direkten Salzbildung der Basen nicht immer für biochemische Zwecke auszunutzen, weil diese Lösungen häufig stark hydrolisieren und daher sauer reagieren. Die Einführung von Sulfo-Gruppen durch direkte Sulfurierung ist in manchen Fällen wohl möglich (vergl. Vers. 16, Naphthyl-imidazol-sulfonsäure), vielfach aber infolge vorhandener Substituenten nicht durchführbar.

In diesem Zusammenhang mag auf eine Arbeit von John¹⁴⁾ hingewiesen werden, der durch Einwirkung von Chlorkohlensäure-ester auf die Grignard-Verbindungen des Imidazols und des 4(5)-Methyl-imidazols die 1-*N*-Carbonsäure-ester dargestellt hat. Die Verseifung dieser Ester führt indessen nicht zu den freien *N*-Carbonsäuren, weil selbst unter den mildesten Bedingungen stets Decarboxylierung unter Rückbildung der Ausgangsbasis eintritt.

⁹⁾ Die gleiche Empfindlichkeit des Imidazolrings gegen Kaliumpermanganat beobachteten Grant u. Pyman (Journ. chem. Soc. London **119**, 1894 [1921]) auch bei anderen substituierten Phenyl-imidazolen. So wird 4(5)-*[o*-Nitro-phenyl]-imidazol zu *o*-Nitro-benzoesäure, 4(5)-*[p*-Nitro-phenyl]-imidazol zu *p*-Nitro-benzoesäure und 4(5)-*[p*-Acetamino-phenyl]-5(4)-nitro-imidazol zu *p*-Acetamino-benzoesäure oxydiert.

¹⁰⁾ W. Langenbeck, R. Hutschenreuter u. W. Röttig, B. **65**, 1753 [1932].

¹¹⁾ Barnes u. Pyman, Journ. chem. Soc. London **1927**, 2713.

¹²⁾ F. L. Pyman, ebenda **109**, 192 [1916].

¹³⁾ W. Langenbeck, Die organischen Katalysatoren, Berlin 1935, S. 28.

¹⁴⁾ B. **68**, 2283 [1935].

Dagegen haben sich die 1-*N*-Sulfonsäuren für den vorliegenden Zweck als genügend beständig und deren Salze als hinreichend löslich erwiesen. Baumgarten¹⁵⁾ hat gefunden, daß sich Aminosäuren durch Einwirkung von Pyridinium-*N*-sulfonsäure in wäßrig alkalischer Lösung leicht und vollständig in die *N*-Sulfonsäuren überführen lassen, und diese Methode zur Isolierung und Erkennung von Eiweißbausteinen benutzt. Der Sulfurierung sind sowohl primäre als auch sekundäre Aminogruppen zugänglich. Unter anderem war von Baumgarten und Mitarbeitern¹⁶⁾ auch aus dem Histidin (β -Imidazolyl-alanin) die *N,N'*-Disulfonsäure dargestellt worden. Wie wir gefunden haben, ist es möglich, das Verfahren ganz allgemein auf Abkömmlinge des Imidazols anzuwenden.

Als Beispiele wurden die *N*-Sulfonsäuren des 4(5)-Phenyl-imidazols und des 4(5)- β -Naphthyl-imidazols dargestellt (Vers. 17/18). Die Möglichkeit zur *N*-Sulfurierung ist aber nicht nur auf die einfachen 4(5)-substituierten Imidazole beschränkt; auch das kondensierte Benzimidazol reagiert trotz seines saureren Charakters ebenso (Vers. 19).

Während nun bei den Aminosäuren die gebildeten *N*-Sulfonsäuren in freiem Zustand außerordentlich leicht löslich, häufig sogar hygroskopisch waren, z. Tl. auch Doppelsalze mit Natriumacetat bildeten, so daß ihre Isolierung vielfach nur schwierig durchzuführen war und sie deshalb als Kaliumsalze ausgefällt werden mußten, zeichneten sich im Gegensatz dazu die freien *N*-Sulfonsäuren der hier dargestellten Imidazole durch ihre hohe Unlöslichkeit aus; sie konnten deshalb in einfachster Weise aus der Lösung ihrer Kaliumsalze durch Zugabe von verdünnter Schwefelsäure abgeschieden werden, wobei sie sehr gutes Krystallisationsvermögen zeigten. In mineral-saurer Lösung erleiden sie wie die aliphatischen Amino-*N*-sulfonsäuren in der Hitze Hydrolyse in der Weise, daß die Sulfonsäure-Gruppe als freie Schwefelsäure abgespalten wird und dafür wieder der Imid-Wasserstoff in 1-Stellung an den Kern tritt. Die Beständigkeit gegen hydrolysierende Einflüsse ist jedoch verschieden groß: Während bei der 4(5)-Phenyl-imidazol-*N*-sulfonsäure die Spaltung bereits nach etwa 20 Min. langem Erhitzen auf dem Wasserbade vollzogen ist, bleibt die 4(5)- β -Naphthyl-imidazol-*N*-sulfonsäure auch nach vielstündigem Erhitzen noch weitgehend unverändert. Im übrigen sind sowohl die freien *N*-Sulfonsäuren als auch ihre Kaliumsalze vollkommen beständig und können durch Umfällen leicht gereinigt werden. Auch die Bariumsalze sind leicht löslich, so daß bei Verwendung von Salzsäure die eingetretene Hydrolyse an der Abscheidung von Bariumsulfat erkannt werden kann.

Beweisend für das Vorliegen *N*-sulfurierter Imidazole ist die Tatsache, daß diese Körper nicht mehr kuppeln. Nach den Untersuchungen von Fargher und Pyman¹⁷⁾ tritt die Kupplung bei Imidazolen nur dann ein, wenn der Imid-Wasserstoff frei ist; außerdem muß mindestens 1 C-Atom unsubstituiert sein bzw. einen verdrängbaren Substituenten tragen, weil die entstehenden Kupplungsprodukte in allen Fällen C-Azo-Verbindungen darstellen. Nach der Hydrolyse kuppeln demgemäß die *N*-Sulfonsäuren wieder.

¹⁵⁾ Ztschr. physiol. Chem. **171**, 62 [1927].

¹⁶⁾ P. Baumgarten, J. Marggraff u. E. Dammann, ebenda **209**, 145 [1932]. Wir danken Hrn. Prof. Baumgarten auch an dieser Stelle für Überlassung dieses Arbeitsgebietes

¹⁷⁾ Journ. chem. Soc. London **115**, 220 [1919]; weitere Literatur s. dort.

Im Hinblick auf eine Vereinfachung der Darstellungsweise von Imidazol-*N*-sulfonsäuren wurde auch die direkte Einwirkung von Chlorsulfonsäure-äthylester auf Imidazol-Basen in Chloroform als Lösungsmittel studiert. Hier waren die Ergebnisse jedoch nicht eindeutig: 4(5)-Phenyl-imidazol lieferte zwar z. Tl. die 4(5)-Phenyl-imidazol-*N*-sulfonsäure; die Ausbeute blieb aber unbefriedigend, weil der größte Teil der Base nur salzbildend reagiert hatte. Beim 4(5)- β -Naphthyl-imidazol war überhaupt keine Bildung von *N*-Sulfonsäure festzustellen, wohl deswegen, weil die Ausgangsbasis besonders schwer löslich in Chloroform ist und daher nur in sehr verdünnter Lösung umgesetzt werden kann.

Beschreibung der Versuche.

1) 4.5-Difuryl-imidazol.

Zu der Lösung von 3.84 g Furoin ($\frac{2}{100}$ Mol) in 200 ccm Methanol wurde in der Siedehitze die Lösung von 9 g Kupferacetat und 4 ccm Formalin in 80 ccm konz. Ammoniak gegeben. Beim Erhitzen auf dem Wasserbade begann die Abscheidung des Kupfersalzes nach kurzer Zeit und war nach 20 Min. beendet. Ausbeute an hellgrauem Kupfersalz 3.3 g. Diese wurden in 100 ccm 50-proz. Alkohol suspendiert und in der Hitze 45 Min. Schwefelwasserstoff eingeleitet. Aus dem heißen Filtrat krystallisierten 2.07 g der freien Base (52% d. Th.). Die Reinigung erfolgte durch mehrmaliges Ausfällen aus der heißen, verdünnt wässr. Lösung des Hydrochlorids mit Soda-lösung unter Verwendung von Tierkohle. Zum Schluß erhielt man das freie 4.5-Difuryl-imidazol aus verd. Alkohol in flachen, unregelmäßig geschichteten, gelblichen Prismen. Schmp. 162—163° unt. Schwarzfärbung.

4.670 mg Sbst.: 11.315 mg CO₂, 1.720 mg H₂O. — 2.861 mg Sbst.: 0.351 ccm N (25°, 755 mm).

C₁₁H₈O₂N₂ (200.08). Ber. C 65.97, H 4.03, N 14.00.
Gef. „ 66.08, „ 4.12, „ 13.96.

Das Hydrochlorid wird aus der alkohol. Lösung der Base durch Zugabe von wenig alkohol. Salzsäure und viel Äther in farblosen, sternförmig angeordneten Prismen ausgefällt. Schmp. 196° unt. Dunkelfärbung. Pikrat in Äther abgeschieden und aus Wasser umkrystallisiert: Lange, tief orangerot gefärbte Nadeln vom Schmp. 222—223° unt. Zers. nach vorheriger Dunkelfärbung.

2) 2.4.5-Trifuryl-imidazol.

3.84 g Furoin ($\frac{2}{100}$ Mol) und 2 g Furfurol wurden in 200 ccm Methanol gelöst und hierzu die Lösung von 8 g Kupferacetat in 80 ccm konz. Ammoniak gegeben. Die Abscheidung des Kupfersalzes begann beim Erhitzen auf dem Wasserbade nach etwa 15 Min. und war nach etwa 45 Min. beendet. Die bei der Umsetzung verdampfenden Alkohol- und Ammoniakmengen wurden von Zeit zu Zeit ergänzt. Ausbeute an grünlich-schwarzem Kupfersalz 3 g. Diese wurden in 100 ccm 50-proz. Alkohol suspendiert und durch $\frac{3}{4}$ -stdg. Einleiten von Schwefelwasserstoff in der Hitze zerlegt. Aus dem heißen Filtrat krystallisierten 1.2 g rohe Imidazolbase (21.7% d. Th.). Durch mehrmaliges Ausfällen aus der Lösung des Hydrochlorids, wie bei Vers. 1 beschrieben, und anschließendes Umkrystallisieren aus verd. Alkohol erhält

man die Verbindung in flachen, unregelmäßig geschichteten, gelblichen Prismen. Schmp. 202° unter Dunkelfärbung.

4.879 mg Sbst.: 12.120 mg CO₂, 1.690 mg H₂O. — 2.701 mg Sbst.: 0.253 ccm N (25°, 755 mm).

C₁₅H₁₀O₃N₂ (266.09). Ber. C 67.65, H 3.79, N 10.53.

Gef. „ 67.75, „ 3.87, „ 10.66.

Das Hydrochlorid wird, wie bei Vers. 1 beschrieben, erhalten. Gelbliche, derbe, sternförmig angeordnete Prismen vom Schmp. 141°. Die Base lieferte im Äther kein Pikrat¹⁸⁾.

3) Weitere Imidazole aus Acyloinen.

Auf die gleiche Weise wurden, ausgehend vom Acetoin, unter Verwendung von Formaldehyd bzw. Acetaldehyd 4(5)-Dimethyl-imidazol¹⁹⁾ und 2.4.5-Trimethyl-imidazol²⁰⁾ dargestellt. Dabei hatte es sich als notwendig erwiesen, auf $\frac{1}{100}$ Mol Acetoin 0.5 ccm 33-proz. Natronlauge zuzusetzen (Enolbildung?).

Die Hydrochloride der beiden Verbindungen, die bisher nicht beschrieben worden sind, schmelzen bei 285° bzw. 310—311°.

Das bisher ebenfalls noch nicht dargestellte Pikrat des Trimethyl-imidazols wurde in Äther abgeschieden und aus Wasser umkrystallisiert. Es bildet kurze, derbe Prismen vom Schmp. 157°.

Weiterhin wurden, ausgehend vom Benzoin, unter Verwendung von Formaldehyd und Benzaldehyd 4(5)-Diphenyl-imidazol²¹⁾ und 2.4.5-Triphenyl-imidazol (Lophin)²²⁾ bereitet.

Der Schmp. des aus Wasser umkrystallisierten Pikrates des 4(5)-Diphenyl-imidazols wurde zu 231—232° gefunden, während H. Biltz²¹⁾ offenbar irrthümlicherweise 135° angibt.

Das bisher nicht beschriebene Pikrat des Lophins bildet aus Wasser feine gelbe Nadeln vom Schmp. 235°.

4) 4(5)-Oxymethyl-imidazol aus Fructose.

Eine Lösung von 18 g Fructose ($\frac{1}{10}$ Mol) in 100 ccm Wasser wurde zu der Lösung von 80 g Kupferacetat, 20 ccm Formalin (40-proz.) und 400 ccm Ammoniak (25-proz.) in 300 ccm Wasser gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 1 Stde. rückfließend auf dem Wasserbade gekocht. Nach dem Erkalten schieden sich etwa 14 g graugrünes Kupfersalz ab. Dieses Kupfersalz wurde in 300 ccm Wasser suspendiert und in der Hitze mit

¹⁸⁾ Vielleicht ist die Tatsache dahingehend zu deuten, daß die drei Furyl-Reste den basischen Charakter des Imidazolkerns so weit abschwächen, daß nur noch mit starken Säuren Salzbildung eintritt. Für diese Auffassung spricht der sehr niedrige Schmp. des Chlorhydrats; auch hier dürfte schon kein reines Ionengitter mehr vorliegen.

¹⁹⁾ Künne, B. **28**, 2039 [1895].

²⁰⁾ Fittig, Daimler u. Keller, A. **249**, 206 [1888]; Pechmann, B. **21**, 1415 [1888].

²¹⁾ H. Biltz, B. **40**, 2635 [1907].

²²⁾ von Radziszewski, B. **15**, 1493 [1882], dargestellt aus Benzil, Benzaldehyd und Ammoniak. — Außerdem beschreibt der genannte Autor an dieser Stelle auch die Bildung aus Benzoin, Benzaldehyd und Ammoniak, allerdings ohne Verwendung von Kupfersalz; hierbei entsteht — neben einer Reihe anderer Produkte — auch Amarin, das wahrscheinlich durch Einwirkung des Luft-Sauerstoffs teilweise zum Lophin oxydiert wird. Dementsprechend ist die Ausbeute an Triphenyl-imidazol sehr schlecht.

Schwefelwasserstoff zerlegt. Das Filtrat des Kupfersulfid-Niederschlages wurde vom Schwefelwasserstoff befreit, mit Tierkohle entfärbt und im Vak. zur Sirupdicke eingengt. Der sirupöse Rückstand erstarrte beim Reiben, oder besser nach Animpfen, krystallinisch. Ausb. etwa 7 g (38% d. Th.).

Das aus wäbr. Lösung krystallinisch gefällte Pikrat stimmte im Schmelzpunkt mit dem in der Literatur beschriebenen überein²³⁾.

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

Als Ausgangsmaterial diente Toluol, in das nach der Friedel-Crafts'schen Reaktion der Chloracetyl-Rest eingeführt wurde; das so erhaltene *p*-Methyl- ω -chloracetophenon²⁴⁾ wurde mit Kaliumacetat in alkohol. Lösung in das Acetat²⁵⁾ umgewandelt.

9.6 g [*p*-Methyl-benzoyl]-carbinol-acetat ($\frac{1}{20}$ Mol), gelöst in 60 ccm heißem Methanol, wurden zu der Lösung von 20 g Kupferacetat und 10 ccm 40-proz. Formalin in 200 ccm 25-proz. Ammoniak gegeben. Beim Erhitzen auf dem Wasserbade begann nach einigen Minuten die Abscheidung des Kupfersalzes des 4(5)-[*p*-Methyl-phenyl]-imidazols unter gleichzeitiger Reduktion der Kupferlösung; im ganzen wurde 15 Min. erhitzt und nach dem Abkühlen abgesaugt. Ausbeute an rotbraunem Kupfersalz 10.4 g. Diese wurden in etwa 250 ccm 50-proz. Alkohol suspendiert und in der Hitze mit Schwefelwasserstoff umgesetzt. Aus dem Filtrat krystallisierten beim Einengen 5.4 g der freien Base (Ausb. 68% d. Th.). Reinigung durch Umkrystallisieren aus Wasser. Farblose Blättchen vom Schmp. 116---117°.

4.710 mg Sbst.: 13.075 mg CO₂, 2.750 mg H₂O, 0.008 mg Rckstd. 3.358 mg Sbst.: 0.535 ccm N (25°, 743 mm).

C₁₀H₁₀N₂ (158.196). Ber. C 75.90, H 6.37, N 17.72.

Gef. „ 75.84, „ 6.54, „ 17.84.

Pikrat in Äther gefällt, aus Wasser umkrystallisiert. Gelbe Nadeln vom Schmp. 210°.

2.406 mg Sbst.: 0.387 ccm N (25°, 753 mm).

C₁₆H₁₃O₇N₃ (387.14). Ber. N 18.09. Gef. N 18.26.

6) 4(5)-[*p*-Äthyl-phenyl]-imidazol.

Als Ausgangsmaterial diente Äthyl-benzol, aus dem wie bei dem vorigen Versuch das *p*-Äthyl- ω -chlor-acetophenon²⁶⁾ dargestellt wurde. Dieses wurde in der üblichen Weise zum [*p*-Äthyl-benzoyl]-carbinol-acetat²⁶⁾ umgesetzt.

10.3 g [*p*-Äthyl-benzoyl]-carbinol-acetat ($\frac{1}{20}$ Mol), gelöst in 60 ccm heißem Methanol, wurden zu der siedenden Lösung von 20 g Kupferacetat und 10 ccm Formalin in 200 ccm 25-proz. Ammoniak gegeben und im ganzen etwa 20 Min. auf dem siedenden Wasserbade erhitzt. Die Abscheidung des braunen Kupfersalzes dauerte hier etwas länger als bei der Methyl-Verbindung; Ausbeute 10 g. Diese wurden in 250 ccm 50-proz. Alkohol suspendiert und in der Hitze mit Schwefelwasserstoff umgesetzt. Aus dem Filtrat krystallisierte beim Einengen die freie Base in feinen, farblosen

²³⁾ Pyman, Journ. chem. Soc. London **99**, 673 [1911].

²⁴⁾ Kunckell, B. **30**, 578 [1897].

²⁵⁾ Anwers, B. **39**, 3761 [1906]; Collet, Bull. Soc. chim. France **17**, 506 [1897].

²⁶⁾ Anwers, B. **39**, 3759 [1906].

Nädelchen. Ausb. 6 g (70.0% d. Th.). Reinigung durch Umkrystallisieren aus Wasser unter Zusatz von etwas Tierkohle. Schmp. 127—128°.

5.040 mg Sbst.: 14.125 mg CO₂, 3.150 mg H₂O. — 2.701 mg Sbst.: 0.389 ccm N (24.5°, 748 mm).

C₁₁H₁₂N₂ (172.12). Ber. C 76.69, H 7.03, N 16.28.

Gef. „ 76.46, „ 7.00, „ 16.26.

Pikrat in Äther gefällt, aus Wasser umkrystallisiert. Dunkelgelbe Nadeln vom Schmp. 197°.

2.404 mg Sbst.: 0.362 ccm N (23°, 753 mm).

C₁₇H₁₅O₇N₅ (401.16). Ber. N 17.46. Gef. N 17.21.

7a) [*p*-Isopropyl-benzoyl]-carbinol-acetat.

Als Ausgangsmaterial diente Isopropyl-benzol, aus dem, wie bei Vers. 5 beschrieben, das *p*-Isopropyl- ω -chlor-acetophenon²⁷⁾ dargestellt wurde.

Zur Umwandlung in das [*p*-Isopropyl-benzoyl]-carbinol-acetat wurden 33 g des Halogen-ketons mit der gleichen Gewichtsmenge Kalium-acetat in 150 ccm absol. Alkohol 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, mit Tierkohle geklärt und das heiße Filtrat mit etwas Wasser verdünnt. Beim Abkühlen schied sich das noch bräunlich gefärbte Acetat in etwas öligere Form aus. Ausb. 16 g (43% d. Th.)²⁸⁾.

Reinigung durch mehrfaches Umkrystallisieren aus verd. Alkohol unter Zusatz von Tierkohle. Farblose, flache, unregelmäßig rhombische Prismen. Schmp. 40—41°.

4.778 mg Sbst.: 12.430 mg CO₂, 3.100 mg H₂O.

C₁₃H₁₆O₃ (220.13). Ber. C 70.87, H 7.33.

Gef. „ 70.95, „ 7.26.

Aus dem Acetat wurde durch Verseifung mit Sodalösung das [*p*-Isopropyl-benzoyl]-carbinol gewonnen, das zu dem folgenden Versuch als Rohprodukt zur Anwendung kam.

7b) 4(5)-[*p*-Isopropyl-phenyl]-imidazol.

2.7 g *p*-Isopropyl-benzoyl-carbinol, gelöst in 40 ccm Methanol, wurden zu der siedenden Lösung von 8 g Kupferacetat und 3 ccm Formalin in 80 ccm konz. Ammoniak gegeben und das Gemisch auf dem Wasserbade erhitzt. Die Abscheidung des hellbraunen Kupfersalzes begann sofort und war nach etwa 20 Min. beendet. Ausb. 3.1 g. Diese wurden in 50 ccm 50-proz. Alkohol suspendiert und in der Hitze mit Schwefelwasserstoff zerlegt. Aus dem heißen, mit Wasser verdünnten Filtrat schied sich beim Erkalten das zunächst etwas gelblich gefärbte 4(5)-[*p*-Isopropyl-phenyl]-imidazol in noch öligere Form aus, wurde aber durch Animpfen krystallin. Ausb. 1.85 g (68% d. Th.). Nach Umkrystallisieren aus viel Wasser erhielt man die Base in farblosen Prismen vom Schmp. 114—115°.

4.800 mg Sbst.: 13.610 mg CO₂, 3.240 mg H₂O.

C₁₂H₁₄N₂ (186.126). Ber. C 77.36, H 7.58.

Gef. „ 77.33, „ 7.55.

Pikrat in Äther gefällt, aus Wasser umkrystallisiert. Lange, orangefarbene Nadeln vom Schmp. 186—187°.

²⁷⁾ Kunckell u. Koritzky, B. **33**, 3262 [1900].

²⁸⁾ Wegen des niedrigen Schmelzpunktes treten beim Trocknen des Rohproduktes auf Ton sehr starke Verluste ein.

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

Ausgehend vom *p*-Chlor-acetophenon wurde zunächst durch Bromieren in Eisessig das *p*-Chlor- ω -brom-acetophenon²⁹⁾ dargestellt und dieses durch Verkochen in das [*p*-Chlor-benzoyl]-carbinol³⁰⁾ umgewandelt.

1.7 g *p*-Chlor-benzoyl-carbinol ($\frac{1}{100}$ Mol), gelöst in 30 ccm Methanol, wurden zu der siedenden Lösung von 4 g Kupferacetat und 1.5 ccm Formalin in 40 ccm konz. Ammoniak gegeben; das Gemisch wurde etwa 20 Min. auf dem Wasserbade erhitzt. Ausbeute an rotbraunem Kupfersalz 2.2 g. Diese wurden in 150 ccm Wasser suspendiert und in der Hitze mit Schwefelwasserstoff umgesetzt. Aus dem heißen Filtrat krystallisierten beim Erkalten 0.8 g 4(5)-[*p*-Chlor-phenyl]-imidazol (Ausb. 45% d. Th.)³¹⁾. Die Reinigung erfolgte durch Umkrystallisieren aus Wasser. Farblose Nadeln vom Schmp. 147°.

4.842 mg Sbst.: 10.705 mg CO₂, 1.760 mg H₂O. — 2.903 mg Sbst.: 0.389 ccm N (24.5°, 760 mm).

C₉H₇N₃Cl (178.532). Ber. C 60.49, H 3.95, N 15.69.

Gef. „ 60.30, „ 4.07, „ 15.37.

Pikrat in Äther gefällt, aus Wasser umkrystallisiert. Feine, gelbe Nadelchen. Schmp. 219—220°.

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

Wie bei Vers. 11 wurde ausgehend vom *p*-Brom-acetophenon zunächst durch Bromieren in Eisessig das *p*-Brom- ω -brom-acetophenon³²⁾ dargestellt und aus diesem durch „Verkochen“ das *p*-Brom-benzoyl-carbinol³³⁾ gewonnen.

2.15 g *p*-Brom-benzoyl-carbinol ($\frac{1}{100}$ Mol), gelöst in 30 ccm heißem Methanol, wurden zu der siedenden Lösung von 4 g Kupferacetat und 1.5 ccm Formalin in 40 ccm konz. Ammoniak gegeben. Die Abscheidung des rotbraunen Kupfersalzes begann nach einigen Sek. und war beim Erhitzen auf dem Wasserbade nach etwa 10 Min. beendet. Ausb. 2.6 g. Das Kupfersalz wurde in 200 ccm Wasser suspendiert und in der Hitze mit Schwefelwasserstoff behandelt. Aus dem heißen Filtrat krystallisierten 0.88 g 4(5)-[*p*-Brom-phenyl]-imidazol (Ausb. 40% d. Th.). Die Verbindung krystallisiert aus Wasser in feinen, farblosen Prismen³⁴⁾, die sich an der Luft leicht rosa färben. Schmp. 142°.

4.735 mg Sbst.: 8.425 mg CO₂, 1.310 mg H₂O.

C₉H₇N₃Br (223.042). Ber. C 48.42, H 3.16.

Gef. „ 48.51, „ 3.10.

Pikrat in Äther gefällt, aus Wasser umkrystallisiert. Feine, gelbe Nadeln vom Schmp. 216°.

²⁹⁾ Collet, Compt. rend. Acad. Sciences **125**, 717 [1897].

³⁰⁾ Straus, A. **393**, 331 [1912]; aus dem Acetat dargestellt.

³¹⁾ Die Ausbeute in diesem und dem nächsten Vers. dürfte sich bei Anwendung von 50-proz. Alkohol für die Umsetzung mit H₂S wesentlich steigern lassen.

³²⁾ Collet, Compt. rend. Acad. Sciences **125**, 717 [1897].

³³⁾ Judofind u. Reid, Journ. Amer. chem. Soc. **42**, 1054 [1920].

³⁴⁾ Gelegentlich krystallisierte die Verbindung aus Wasser in feinen Blättchen vom gleichen Schmelzpunkt.

10) 4(5)- β -Naphthyl-imidazol.

Durch Bromieren von Methyl- β -naphthyl-*keton* in Eisessig wurde zunächst das ω -Brom-methyl- β -naphthyl-*keton*³⁵⁾ dargestellt und dieses in der üblichen Weise zum β -Naphthoyl-carbinol³⁶⁾ verkocht.

4.9 g β -Naphthoyl-carbinol ($\frac{3}{100}$ Mol) wurden in 100 ccm Methanol gelöst und hierzu in der Wärme die Lösung von 12 g Kupferacetat und 5 ccm Formalin in 120 ccm konz. Ammoniak gegeben. Die Abscheidung des Kupfersalzes begann alsbald und war beim Erhitzen auf dem Wasserbade nach 15 Min. beendet. Ausbeute an grauviolettem Kupfersalz 6 g. Man suspendierte diese in 100 ccm 50-proz. Alkohol und leitete in der Hitze 45 Min. Schwefelwasserstoff ein. Aus dem heißen Filtrat krystallisierten 4 g rohe, bräunliche Imidazolbase (Ausb. 88% d. Th.). Die Verbindung wurde durch mehrfaches Umkrystallisieren aus viel heißem Wasser unter Zusatz von Tierkohle in farblosen Prismen vom Schmp. 170—171° erhalten.

4.888 mg Sbst.: 14.405 mg CO₂, 2.310 mg H₂O. — 2.321 mg Sbst.: 0.302 ccm N (21°, 747 mm).

C₁₃H₁₀N₂ (194.096). Ber. C 80.38, H 5.19, N 14.44.

Gef. „ 80.37, „ 5.19, „ 14.85.

Das Hydrochlorid krystallisiert aus verd. Salzsäure in farblosen Nadeln vom Schmp. 219—220°, vorher leicht gesintert³⁷⁾.

Das Nitrat erhält man aus verd. Salpetersäure in langen, farblosen Nadeln. Schmp. 185° unt. Zers. Das Pikrat wurde in Äther gefällt und aus Wasser umkrystallisiert. Hellgelbe Nadeln vom Schmp. 215°.

11) 2-Furyl-4(5)-phenyl-imidazol.

Zu der siedenden Lösung von 8 g Kupferacetat in 50 ccm konz. Ammoniak gab man nacheinander die Lösungen von 2 g Furfurol in 50 ccm heißem Wasser und von 2.9 g Benzoyl-carbinol ($\frac{2}{100}$ Mol) in 50 ccm heißem Wasser. Die Abscheidung des Kupfersalzes setzte sofort ein; zur Vervollständigung der Umsetzung bedurfte es nur kurzen Erhitzens. Ausbeute an gelbgrüner Cu-Verbindung: 5.4 g. Erwärmen mit verd. Salzsäure lieferte hieraus 3.4 g des Hydrochlorids des 2-Furyl-4(5)-phenyl-imidazols (65% d. Th.). Beim nochmaligen Umlösen aus verd. Salzsäure krystallisiert es in gelblichen, verfilzten, krystallwasserhaltigen³⁸⁾ Nadeln vom Schmp. 275—276°. Die freie Imidazolbase läßt sich gewinnen, indem man das Hydrochlorid in Wasser löst, mit Ammoniak schwach alkalisch macht und die abgeschiedene Base in Äther aufnimmt. Das beim Abdunsten zurückbleibende Rohprodukt wird aus sehr verdünntem Alkohol umkrystallisiert und bildet

³⁵⁾ Rabcewicz-Zubkowski, C. 1929 II, 2775.

³⁶⁾ vergl. dazu Madelung u. Oberwegner, B. 65, 939 [1932]; dort dargestellt aus dem Acetat. Die Darstellung nach der Methode der Verkochung wurde kürzlich von Langenbeck u. Baehren beschrieben, B. 69, 515 [1936]. Die Gewinnung des für den vorliegenden Versuch benötigten Naphthoyl-carbinols auf dem gleichen Wege erfolgte unabhängig von dieser Veröffentlichung bereits vorher.

³⁷⁾ Das Salz ist krystallwasserhaltig. Beim Trocknen in der Pistole war mit der Wasser-Abspaltung auch stets ein Verlust an Salzsäure verbunden, so daß trotz Anwendung verschiedener Heizflüssigkeiten keine Übereinstimmung in den Analysen-Ergebnissen erzielt werden konnte.

³⁸⁾ Wegen der Wasserbestimmung s. Anmerk. 37.

dann schwach gelbliche, sternförmig angeordnete Nadeln. Schmp. 180° unt. Schwarzfärbung.

4.842 mg Sbst.: 13.17 mg CO₂, 2.080 mg H₂O.

C₁₃H₁₀ON₂ (210.094). Ber. C 74.25, H 4.79.

Gef. „ 74.18, „ 4.81.

Das in Äther gefällte Pikrat krystallisierte aus Wasser in mikrokristallinen, kugelig angeordneten Nadelchen. Schmp. 204° unt. Schwarzfärbung.

12) 4(5)-[*p*-Carboxy-phenyl]-monojod-imidazol.

0.94 g 4(5)-[*p*-Carboxy-phenyl]-imidazol³⁹⁾ (1/200 Mol) wurden in wenig Wasser suspendiert, durch Zugabe von 5 ccm *n*/₁-Natronlauge in Lösung gebracht und dann mit Wasser auf 100 ccm verdünnt. Hierzu tropfte man ganz langsam unter kräftigem Rühren die zur Mono-Jodierung notwendigen 10 ccm *n*/₁-Jod. Die Geschwindigkeit des Zutropfens wird durch die Jod-Aufnahme bestimmt. Im Verlaufe der Jodierung wurden dann nach und nach entspr. der gebildeten Jodwasserstoffsäure weitere Mengen von *n*/₁-Natronlauge zugegeben, im ganzen 7 ccm. Die Jod-Aufnahme verläuft nur dann glatt, wenn überschüss. Alkali vorhanden ist. Das Reaktionsprodukt wurde nach beendeter Jodierung mit Essigsäure als gelblicher, mikrokristalliner Niederschlag ausgefällt. Ausbeute fast quantitativ. Ein direktes Umkrystallisieren aus Alkohol ist nicht möglich. Man löst daher in heißem, ganz schwach salzsaurem Alkohol, klärt mit Tierkohle, macht mit Sodalösung ganz schwach alkalisch und säuert zum Schluß wieder mit verd. Essigsäure an. Beim Erkalten scheidet sich die Jodverbindung in fast weißen, mikrokristallinen Nadelchen ab. Durch nochmaliges Umfällen aus Natriumbicarbonat-Lösung in der Kälte erhält man ein rein weißes Produkt. Schmp. 240° unt. Zers. und Jod-Abspaltung.

15.098 mg Sbst.: 11.275 mg AgJ.

C₁₀H₇O₂N₂J (313.992). Ber. J 40.42. Gef. J 40.37.

13) 4(5)-[*p*-Carboxy-phenyl]-dijod-imidazol.

0.94 g 4(5)-[*p*-Carboxy-phenyl]-imidazol (1/200 Mol) wurden, wie im Vers. 12 beschrieben, in Lösung gebracht und unter den gleichen Versuchsbedingungen durch Zutropfen von 20 ccm *n*/₁-Jod jodiert. Der Verbrauch an *n*/₁-Natronlauge betrug 20 ccm. Ein am Ende der Reaktion möglicherweise vorhandener ganz geringer Jod-Überschuß wurde mit einigen Tropfen Natriumbisulfid-Lösung entfernt. Das Reaktionsprodukt wurde durch Zugabe von Essigsäure in schwach gelben, glänzenden Nadelchen abgeschieden. Ausbeute quantitativ.

Die Verbindung kann aus verd. Alkohol umkrystallisiert werden und bildet dann fiedrig angeordnete, derbe dreiseitige Nadeln. Durch Umfällen aus Natriumbicarbonat-Lösung erhält man farblose, feine Nadeln. Schmp. 234—235° unt. Zers. und Jod-Abspaltung.

13.018 mg Sbst.: 13.860 mg AgJ.

C₁₀H₆O₂N₂J₂ (439.904). Ber. J 57.70. Gef. J 57.55.

³⁹⁾ Weidenhagen u. Herrmann, B. 68, 1959 [1935].

14) 2.5(4)-Dijod-imidazol-4(5)-[*p*-phenyl-sulfonsäure].

2.42 g Imidazol-4(5)-[*p*-phenyl-sulfonsäure]⁴⁰⁾ ($1/_{100}$ Mol)⁴¹⁾ wurden in wenig Wasser suspendiert, durch Zugabe von 10 ccm $n/_{1}$ -Natronlauge in Lösung gebracht und auf 300 ccm mit Wasser verdünnt. Die Jodierung erfolgte durch Zutropfen von 40 ccm $n/_{1}$ -Jod, wobei gleichzeitig nach und nach 40 ccm $n/_{1}$ -Natronlauge zugegeben wurden. Ein geringer zum Schluß vorhandener Jod-Überschuß wird mit verd. Natriumbisulfit-Lösung entfernt und dann das Reaktionsprodukt mit verd. Schwefelsäure als rein weißer, mikrokristalliner Niederschlag ausgefällt. Ausbeute fast quantitativ. Aus organischen Lösungsmitteln läßt sich die Verbindung nicht umkristallisieren. Man kann sie jedoch in feinen, farblosen Nadeln erhalten, wenn man 1 g des Rohproduktes in 1 l siedendes Wasser gibt, wenn nötig rasch filtriert und nach dem Animpfen möglichst schnell durch Einstellen in Eiswasser abkühlt. Bei langsamem Abkühlen hingegen erhält man die Jodverbindung als mikrokristallines Pulver. Längeres Kochen in Wasser ist zu vermeiden, weil hierbei leicht Jodverluste auftreten. Die Substanz besitzt keinen Schmelzpunkt. Bei etwa 327° tritt plötzliche Abspaltung des Jods unter Hinterlassung eines schwarzen Rückstandes ein. Die Säure kristallisiert mit 2 Mol. Wasser.

0.4334 g Subst. (bei 100° getrockn.): Abnahme: 0.0189 g. — 14.121 mg Subst. 12.990 mg AgJ.

$C_9H_6O_3N_2J_2S + 2 H_2O$ (511.006). Ber. H_2O 4.45, J 49.68.

Gef. „ 4.36, „ 49.73.

15) Versuch zur Jodierung der Imidazol-4(5)-carbonsäure.

1.12 g Imidazol-4(5)-carbonsäure⁴²⁾ ($1/_{100}$ Mol) wurden mit 20 ccm $n/_{1}$ -Natronlauge in Lösung gebracht und dann mit Wasser auf 200 ccm verdünnt. Die Jodierung erfolgte durch Zutropfen von 40 ccm $n/_{1}$ -Jod nach der beschriebenen Arbeitsweise. An $n/_{1}$ -Natronlauge wurden 50 ccm verbraucht. Am Ende der Reaktion war ein geringer Jod-Überschuß vorhanden, der durch Zugabe einiger Tropfen Natriumbisulfit-Lösung entfernt wurde. Das Jodierungsprodukt wurde dann mit Essigsäure als weißer, käsiger Niederschlag ausgefällt. Ausb. 2.4 g. Aus verd. Alkohol ließ sich die Verbindung in langen, farblosen, glänzenden Prismen gewinnen, die bei 182—183° unter Jod-Abspaltung und Zersetzung schmolzen. In kalter Natriumcarbonat- und -bicarbonat-Lösung war das Reaktionsprodukt vollständig unlöslich. Daraus ging hervor, daß keine Carbonsäure mehr vorlag; nach dem Befund der Analysen war 2.4.5-Trijodid-imidazol⁴³⁾ entstanden.

4.894 m Subst.: 1.475 mg CO_2 , 0.260 mg H_2O . — 10.919 mg Subst.: 17.210 mg AgJ.

Für Dijod-imidazol-carbonsäure,

$C_4H_2O_2N_2J_2$ (363.872). Ber. C 13.21, H 0.554, J 69.76.

Für Trijod-imidazol,

$C_3HN_2J_3$ (445.784). „ „ 8.07, „ 0.226, „ 85.41.

Gef. „ 8.22, „ 0.595, „ 85.11.

⁴⁰⁾ W. Langenbeck, R. Hutschenreuter u. W. Rottig, B. **65**, 1753 [1932].

⁴¹⁾ Die Sulfonsäure kristallisiert, wie nachträglich festgestellt wurde, mit 1 Mol. Wasser.

⁴²⁾ Pyman, Journ. chem. Soc. London **109**, 192 [1916].

⁴³⁾ Nach H. Pauly u. K. Gundermann, B. **41**, 4010 [1908]. Schmp. des Trijod-imidazols 191—192° unter Bräunung. Vermutlich war das hier erhaltene Trijod-imidazol nicht ganz rein und enthielt noch *N*-jodierte Beimengungen.

16) 4(5)- β -Naphthyl-imidazol-sulfonsäure.

2.4 g 4(5)- β -Naphthyl-imidazol (s. Vers. 10) wurden unter Eiskühlung langsam in 6 ccm rauchende Schwefelsäure (etwa 10% Anhydrid) eingetragen. Nach erfolgter Lösung erhitze man 20 Min. auf dem siedenden Wasserbade, ließ abkühlen und goß auf Eis. Hierbei schied sich die Sulfonsäure in mikrokrystalliner Form ab. Sie wurde zerdrückt, abgesaugt, gewaschen und auf Ton getrocknet. Man erhielt so 3.3 g eines noch etwas grau gefärbten Produkts. Ausb. 94% d. Th. Die Reinigung erfolgt am besten in der Weise, daß man das Rohprodukt in etwa 500 ccm kochendem Wasser durch Zugabe von Natriumcarbonat in Lösung bringt, mit Tierkohle klärt, filtriert und das heiße Filtrat mit verd. Schwefelsäure ansäuert. Beim Erkalten fällt die Sulfonsäure in fast farblosen, feinen Prismen aus, die durch nochmaliges Umkrystallisieren rein weiß werden⁴⁴⁾. Die Substanz besitzt keinen Schmelzpunkt; bei beginnender Rotglut tritt unter Aufblähen Verkohlung ein⁴⁵⁾.

12.872 mg Sbst.: 10.585 mg BaSO₄.

C₁₃H₁₀O₃N₂S (274.166). Ber. S 11.70. Gef. S 11.30.

17) 4(5)-Phenyl-imidazol-*N*-sulfonsäure.

1.44 g 4(5)-Phenyl-imidazol⁴⁶⁾ ($\frac{1}{100}$ Mol) wurden in 25 ccm Wasser suspendiert und durch Zugabe der eben ausreichenden Menge verd. Salzsäure in Lösung gebracht. Hierzu gibt man 5 g wasserfreies Kaliumcarbonat, wobei die Base in sehr fein verteilter Form wieder ausfällt, und, nach dem Abkühlen auf 0°, 3.5 g Pyridinium-*N*-sulfonsäure⁴⁷⁾. Das Gemisch wird in einem Erlenmeyer-Kolben unter Capillarverschluß 3 Stdn. bei 10—15° auf der Maschine geschüttelt, nach welcher Zeit die Pyridinium-sulfonsäure fast völlig verbraucht und eine nahezu klare Lösung entstanden ist. Man filtriert und entfernt aus dem Filtrat das bei der Reaktion gebildete freie Pyridin durch 3-maliges Ausäthern. Die Lösung wurde dann mit Essigsäure ganz schwach angesäuert⁴⁸⁾ und durch Zugabe von absol. Alkohol zunächst das Kaliumsulfat ausgefällt und abfiltriert. Nach dem Einengen der Lösung im Vak. konnte dann mit viel absol. Alkohol das Kaliumsalz der 4(5)-Phenyl-imidazol-*N*-sulfonsäure in feinen Nadelchen abgeschieden werden, die $\frac{1}{2}$ Mol. Wasser enthalten. Ausb. 1.5 g. Reinigung durch Lösen in wenig Wasser und Wiederausfällen mit absol. Alkohol.

0.2619 g Sbst. (bei 100° getrockn.): Abnahme 0.0097 g.

C₉H₇O₃N₂SK + $\frac{1}{2}$ H₂O (271.250). Ber. H₂O 3.32. Gef. H₂O 3.70.

58.6 mg Sbst.: 19.4 mg K₂SO₄.

C₉H₇O₃N₂SK (262.242). Ber. K 14.91. Gef. K 14.85.

⁴⁴⁾ Über die Stellung der Sulfonsäure-Gruppe im Naphthalinkern wurden keine Untersuchungen angestellt, weil die Sulfurierung hier nur als Mittel zum Zweck der Löslichmachung gedacht war.

⁴⁵⁾ Die Sulfonsäure enthält Krystallwasser, doch lieferten die Wasserbestimmungen keine übereinstimmenden Werte. Es wurden gefunden 3.95, 4.13, 4.34%, während sich für 1 Mol. Wasser 6.17% und für $\frac{1}{2}$ Mol. 3.18% errechnen.

⁴⁶⁾ Weidenhagen u. Herrmann, B. 68, 1955 [1935].

⁴⁷⁾ P. Baumgarten, B. 59, 1166 [1926].

⁴⁸⁾ Die Aufarbeitung des Ansatzes durch Füllen mit Alkohol genau nach den Angaben der Literatur (l. c. 16) wurde vorerst aus Unkenntnis der Löslichkeitsverhältnisse in dieser Weise vorgenommen. Tatsächlich kann man viel rascher zum Ziel gelangen, wenn man auf die Isolierung des Kaliumsalzes zunächst verzichtet und die freie Sulfonsäure sofort durch Zugabe von verd. Mineralsäure ausfällt; s. Verss. 18 u. 19.

Aus den vereinigten Mutterlaugen des Kaliumsalzes fiel auf Zugabe von verd. Schwefelsäure die freie 4(5)-Phenyl-imidazol-*N*-sulfonsäure in feinen farblosen Nadelchen aus, deren Reinigung durch Lösen als Natriumsalz und Wiederausfällen mit verd. Schwefelsäure erfolgte. Ausb. 0.4 g, Gesamtausb. 70% d. Th. Die Substanz wird bei 210° gelatinös durchscheinend, ohne klar zu schmelzen; oberhalb 300° tritt unter Schwarzfärbung Zersetzung ein.

11.492 mg Sbst.: 11.815 mg BaSO₄.

C₅H₅O₃N₂S (224.150). Ber. S 14.31. Gef. S 14.12.

18) 4(5)-β-Naphthyl-imidazol-*N*-sulfonsäure.

2 g salzsaures 4(5)-β-Naphthyl-imidazol (s. Vers. 10) wurden in 25 ccm Wasser gelöst, mit 5 g wasserfreiem Kaliumcarbonat die freie Base wieder ausgefällt und nach dem Abkühlen auf 0° 3.5 g Pyridinium-sulfonsäure zugegeben. Das Ganze wurde 4 Stdn. bei 10–15° geschüttelt. Nach dieser Zeit war die Pyridinium-sulfonsäure fast völlig verbraucht, und das Kaliumsalz der 4(5)-β-Naphthyl-imidazol-*N*-sulfonsäure hatte sich als dicker Brei abgeschieden. Nach beendeter Reaktion wurde soviel Wasser zugegeben, daß gerade Lösung eintrat. Verwendet man weniger Wasser und erwärmt, so kann man das Kaliumsalz beim Abkühlen der Lösung in farblosen, büschlig angeordneten, lanzettförmigen Nadeln erhalten. Ausb. 1.05 g.

167.1 mg Sbst.: 46.3 mg K₂SO₄.

C₁₃H₉O₃N₂SK (312.258). Ber. K 12.58. Gef. K 12.43.

Zur Gewinnung der freien Sulfonsäure wurde die Reaktionslösung dreimal ausgeäthert, mit Wasser verdünnt und mit verd. Schwefelsäure angesäuert; die sofort ausgefallene 4(5)-β-Naphthyl-imidazol-*N*-sulfonsäure bildet feine, farblose Nadelchen, die zwischen 200 und 210° gelatinös durchscheinend werden, ohne ganz klar zu schmelzen. Ausb. 0.68 g. Gesamtausb. 67% d. Th.

10.071 mg Sbst.: 8.490 mg BaSO₄.

C₁₃H₁₀O₃N₂S (274.166). Ber. S 11.70. Gef. S 11.58.

19) Benzimidazol-*N*-sulfonsäure.

1.18 g Benzimidazol⁴⁹⁾ (1/100 Mol) werden in 25 ccm Wasser suspendiert und durch verd. Salzsäure eben in Lösung gebracht. Hierzu gibt man 5 g wasserfreies Kaliumcarbonat, wobei die Imidazolbase sehr fein verteilt wieder ausfällt. Nach dem Abkühlen auf 0° versetzt man mit 4 g Pyridinium-*N*-sulfonsäure und schüttelt das Reaktionsgemisch bei 10–15° etwa 2 1/2 Stdn. Es hat sich dann ein großer Teil der gebildeten Benzimidazol-*N*-sulfonsäure als Kaliumsalz in feinen, langen, farblosen Prismen abgeschieden, die sich aus ihrer konzentrierten wäßr. Lösung durch absol. Alkohol ganz rein ausfällen lassen.

265.3 mg Sbst.: 96.0 mg K₂SO₄.

C₇H₅O₃N₃SK (236.226). Ber. K 16.55. Gef. K 16.24.

Um die freie Sulfonsäure zu gewinnen, säuert man die ausgeätherte Reaktionslösung unter Eiskühlung mit verd. Schwefelsäure an, wobei die Benzimidazol-*N*-sulfonsäure in feinen, langen, farblosen Nadeln ausfällt. Wenn nötig, wiederholt man das Umfällen noch einmal. Ausb. 1.15 g. Gesamtausb. 69% d. Th. Schmp. 221–222°.

12.344 mg Sbst.: 14.502 mg BaSO₄.

C₇H₆O₃N₃S (198.134). Ber. S 16.19. Gef. S 16.13.

⁴⁹⁾ Wundt, B. 11, 826 [1878].