

#### 414. Willibald Diemair und Hermann Fox: Über einige neue Azoverbindungen und Jod-Derivate des Histidins und Histamins.

[Aus d. Universitäts-Institut für Nahrungsmittelchemie, Frankfurt a. M., u. d. Deutschen Forschungsanstalt für Lebensmittelchemie, München.]

(Eingegangen am 27. Oktober 1938.)

Die Arbeiten über die Paulysche Diazoreaktion<sup>1)</sup> zum Nachweis von Histidin und Histamin, die in jüngster Zeit von B. Bleyer und Mitarbeitern<sup>2)</sup> ausgeführt worden sind, haben gezeigt, daß diese Reaktion unter gewissen, genau festgelegten Bedingungen auch zur quantitativen Bestimmung herangezogen werden kann. Bei der Bearbeitung des Verfahrens waren die Versuche, die bei der Reaktion auftretenden Farbstoffe zu isolieren und zu identifizieren, ergebnislos verlaufen<sup>3)</sup>. Es wurde daher die Aminogruppe im Histidin nach Schotten-Baumann benzoiliert<sup>4)</sup> und die Carboxylgruppe mit Methylalkohol<sup>5)</sup> zu *N*<sup>α</sup>-Benzoyl-histidin-methylester<sup>6)</sup> verestert.

*N*<sup>α</sup>-Benzoyl-histamin läßt sich aus der freien Histaminbase durch Benzoilierung in absol. Chloroform gewinnen<sup>4)</sup>. Die Auswahl der Benzoilierungsbedingungen erfolgte aus der Erkenntnis heraus, daß nur die *N*<sup>α</sup>-Benzoyl-Derivate mit Diazoniumsalzen eine Kupplungsreaktion geben können. Wenn aber, wie im Tribenzoyl-butentriamin<sup>7)</sup>, der Imidazolring gesprengt oder, wie im Dibenzoyl-histidin und -histamin, der Iminwasserstoff im Imidazolkern besetzt ist, bleibt die Azoreaktion aus<sup>8)</sup>. Entsprechend dem Dibenzoyl-histidin und -histamin verhalten sich natürlich alle anderen am Iminstickstoff substituierten Imidazolderivate, z. B. *N*-Methyl-histidin.

Durch Kupplung von *N*<sup>α</sup>-Benzoyl-histidin-methylester mit Phenyldiazoniumchlorid entsteht ein einheitlicher krystalliner Azokörper. Während der Kupplung spaltet sich der Ester unter Bildung der freien Farbstoffsäure auf. Mit Diazomethan läßt sich der Farbstoffester zurückgewinnen. Nach Beobachtungen von R. G. Fargher und Fr. L. Pyman<sup>9)</sup> reagiert reines Imidazol bei der Kupplung mit Diazoniumsalzen unter Bildung von Mono-, Bis- und Tris-azo-Verbindungen. Das Histidin (als Benzoylderivat) bildet nur eine Bisazo-Verbindung mit Phenyldiazoniumchlorid. Gestützt auf die Vorstellungen über die Imidazolverbindungen und auf diejenige von H. Pauly<sup>10)</sup> über die C-Kupplung am Histidin-Imidazolkern, kommt der freien Säure Formel I zu.

1) Ztschr. physiol. Chem. **42**, 508 [1904].

2) Biochem. Ztschr. **292**, 301 [1934].

3) W. Diemair u. H. Fox, Biochem. Ztschr. **298**, 38 [1938].

4) O. Gerngross, Ztschr. physiol. Chem. **108**, 56 [1919].

5) H. Pauly, Ztschr. physiol. Chem. **42**, 514 [1904].

6) Die Bezeichnung „*N*<sup>α</sup>-Benzoyl“ gilt nur für die in der aliphatischen Seitenkette benzoilierten Derivate.

7) Nach A. Windaus entsteht Tribenzoylbutentriamin bei der Benzoilierung von Histamin in Alkalilauge. B. **43**, 499 [1910].

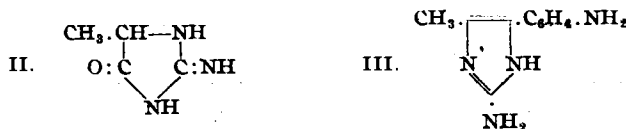
8) H. Pauly hat darauf hingewiesen, daß nur Imidazolderivate mit freier Imidgruppe im Kern mit Diazoniumsalzen reagieren, und daraus geschlossen, daß die Kupplungsreaktion über eine Diazoamidverbindung als Zwischenstufe geht (vergl. diese Arbeit).

9) Journ. chem. Soc. London **115**, 236 [1919].

10) Ztschr. physiol. Chem. **42**, 512 [1904].



Bei der Reduktion mit ZinnII-chlorid in Salzsäure entsteht jedoch in einem der Benzidinumlagerung ähnlichen Reaktionsverlauf 2-Amino-5-*p*-aminophenyl-4-methyl-imidazol (III) (Fargher und Pyman). Ähnliche Reaktionen waren demnach bei der Reduktion mit Bis-phenylazo-*N*<sup>α</sup>-benzoyl-histidin zu erwarten.



Die reduktive Aufspaltung der Histidin- und Histamin-azoverbindungen zeigte aber die überraschende Tatsache, daß die zu erwartenden Aminoverbindungen sehr unbeständig sind.

Die Reduktion mit ZinnII-chlorid in Salzsäure ergab ein rotes, sehr luftempfindliches Chlorhydrat der Aminoverbindung des Histidins. Die Beständigkeit dieses Reaktionsproduktes ist aber sehr viel geringer als diejenige der einfachen Aminoverbindung des Imidazols. Diese gibt krystalline Pikrate, Zinnchloriddoppelsalze und Benzoylderivate (Fargher und Pyman), während die Aminoverbindung des *N*<sup>α</sup>-Benzoyl-histidins bei allen diesen Reaktionen bereits zersetzt wird und immer nur rote, ölige Schmierer hinterläßt.

Die Reduktion mit Aluminiumamalgam war ungeeignet, da die reduzierende Kraft nicht ausreichte, um den Azokörper vollkommen zu entfärben.

Bei der Reduktion mit katalytisch erregtem Wasserstoff konnte aus der Menge des verbrauchten Wasserstoffes die oben formulierte Vorstellung über die Bildung der Bisazo-Verbindung bewiesen werden. Bei schnellem Arbeiten unter Ausschluß der Luft läßt sich eine rohe Aminoverbindung des *N*<sup>α</sup>-Benzoyl-histidins gewinnen, die sich aber bei den Versuchen zur weiteren Reinigung bzw. bei Versuchen mit die Aminogruppe stabilisierenden Stoffen sofort zu roten, öligen Schmierer zersetzt. Es wurde die Benzoylierung nach Schotten-Baumann und in absol. Pyridin versucht. Jodmethylierungen, Kondensationsversuche mit Dimethylaminobenzaldehyd und Pikratfällungen waren ergebnislos. Die Schwierigkeit, das Amin rein darzustellen, findet in der sofortigen Zersetzung des Imidazolkernes ihre Erklärung; denn beim Stehenlassen des bei der ZinnII-chlorid-Reduktion erhaltenen Reaktionsproduktes ist nur noch Ammoniumchlorid zu erfassen.

Die Unbeständigkeit der Aminoverbindungen des Histidins dürfte auf die Häufung der Aminogruppen im Imidazolkern zurückzuführen sein. Bei der Reduktion von Mono-phenylazo-*N*<sup>α</sup>-benzoyl-histamin entsteht ein Reduktionsprodukt, das sich aus Alkohol in undeutlichen Krystallen gewinnen läßt, sich aber beim kurzen Stehenlassen an der Luft, genau wie die Aminoverbindung des *N*<sup>α</sup>-Benzoyl-histidins, schnell unter Verfärbung zersetzt. Eine Elementaranalyse war aus diesen Gründen nicht durchführbar. Die Benzoylierung in Chloroform führt zu keinem einheitlichen Produkt.

Das Auftreten einer Mono-phenylazo-Verbindung bei der Kupplung des Histamins veranlaßte uns, im Histidin außer der 4 (bzw. 5)-Stellung (Alaninrest) noch ein weiteres Kohlenstoffatom zu substituieren (2 oder 4 bzw. 5.)

Neben der vollständigen Synthese bestehen gewisse Schwierigkeiten darin, in intakte Imidazolderivate mit aliphatischer Seitenkette weitere Substituenten einzuführen, weil die NH-Gruppe in allen Fällen zu gleicher Zeit mit substituiert wird und dann die Kupplung ausbleiben muß.

Bei der Jodierung von *N*<sup>α</sup>-Benzoyl-histidin in alkalischer Lösung treten nach Pauly<sup>14)</sup> zwei Jodatome in den Imidazolkern ein. Es entsteht Dijod-*N*<sup>α</sup>-benzoyl-histidin, eine Verbindung, die noch die Kupplungsreaktion mit Diazoniumsalzen gibt, was nur mit der Substitution von zwei C-Wasserstoffatomen erklärt werden kann. Durch Abänderung der Versuchsanordnung gelingt es, die Jodierung auf ein Atom Jod zu beschränken. *N*<sup>α</sup>-Benzoyl-monojodhistidin-methylester und ebenfalls *N*<sup>α</sup>-Benzoyl-monojodhistidin sind gegen konzentrierte Alkalien und feuchtes Silberoxyd beständig.

Um so bemerkenswerter und überraschender ist das Ergebnis der Kupplung der *N*<sup>α</sup>-Benzoyl-monojodhistidin-Verbindung mit Phenyl Diazoniumchlorid in sodaalkalischer Lösung. Die Erwartung, daß das Jodatome in seiner Stellung bleiben und sich nur eine Azogruppe am Kern ausbilden würde, bestätigte sich nicht. Es entsteht unter Jodabspaltung, in guter Ausbeute, Bis-phenylazo-*N*<sup>α</sup>-benzoyl-histidin (bzw. der Ester).

Diese Reaktion gibt auch das von Pauly beschriebene *N*<sup>α</sup>-Benzoyl-dijod-histidin.

### Beschreibung der Versuche.

#### Bis-phenylazo-*N*<sup>α</sup>-benzoyl-histidin.

Mit einer annähernd 10-proz. wäßrigen Diazoniumchlorid-Lösung werden 1.35 g *N*<sup>α</sup>-Benzoyl-histidin-methylester (nach H. Pauly und O. Gerngroß<sup>15)</sup> dargestellt) in 50 ccm 10-proz. Sodalösung unter Eiskühlung gekuppelt. Um einen Überschuß an Diazoniumsalzlösung zu vermeiden, wird das Ende der Reaktion durch Tüpfelproben mit alkalischer R-Salzlösung festgestellt. Nach 24-stdg. Stehenlassen im Eisschrank wird der gebildete Niederschlag abfiltriert, mehrmals mit Wasser gewaschen und getrocknet; er ist amorph und leuchtend rot. Ausb. 2.4 g Rohprodukt. Die Verbindung löst sich in kaltem Wasser kaum, gut in heißem Wasser, in Alkohol und Eisessig sehr gut.

Man nimmt den Farbstoff mit einem Gemisch von absol. Alkohol und absol. Benzol zu gleichen Teilen auf, filtriert vom Ungelösten ab und engt die Lösung im Vak. zur Trockne ein. Der Trockenrückstand wird verrieben und mit 100 ccm 1-proz. Salzsäure 3-mal ausgeschüttelt und filtriert. Aus der Lösung des Rückstandes in Aceton krystallisieren nach einiger Zeit feine zinnoberrote Nadeln aus.

4.090 mg Sbst. (bei 50° im Hochvak. über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getr.): 9.645 mg CO<sub>2</sub>, 1.56 mg H<sub>2</sub>O. — 5.306 mg Sbst.: 1.01 ccm N (21°, 710 mm).

C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>O<sub>3</sub>N<sub>7</sub> (467) (freie Säure). Ber. C 64.24, H 4.49, N 20.99.

Gef. „ 64.28, „ 4.27, „ 20.65.

#### Bis-phenylazo-*N*<sup>α</sup>-benzoyl-histidin-methylester.

200 mg Bis-phenylazo-*N*<sup>α</sup>-benzoyl-histidin werden in 50 ccm Methylalkohol unter Eiskühlung mit ätherischem Diazomethan verestert.

<sup>14)</sup> B. 43, 2254 [1910].

<sup>15)</sup> Ztschr. physiol. Chem. 108, 53 [1919].

Der Ester wird aus Methylalkohol umkrystallisiert. Nadeln, Schmp. 217° (unkorr.). Ausb. 75% der Theorie.

4.583 mg Stbst. (bei 50° im Vak. über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getr.): 10.890 mg CO<sub>2</sub>, 2.01 mg H<sub>2</sub>O. — 3.496 mg Stbst.: 0.660 ccm N (23°, 710 mm). — 4.130 mg Stbst.: 1.30 ccm Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (*n* = 0.03970).

C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>O<sub>3</sub>N<sub>7</sub> (481). Ber. C 64.87, H 4.80, N 20.38, OCH<sub>3</sub> 6.44.  
Gef. „ 64.84, „ 4.89, „ 20.34, „ 6.45.

#### Mono-phenylazo-N<sup>α</sup>-benzoyl-histamin.

975 mg Benzoylhistamin werden in 50 ccm Sodalösung bei 0° mit Diazoniumchlorid-Lösung gekuppelt. Es scheidet sich sofort ein gelb-brauner Farbstoff in Flocken ab. Aus der Lösung in heißem Aceton, dem einige ccm Chloroform zugesetzt werden, krystallisiert der Farbstoff in glänzenden gelben Prismen vom Schmp. 186.5°.

4.212 mg Stbst. (bei 50° im Vak. über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getr.): 10.420 mg CO<sub>2</sub>, 2.00 mg H<sub>2</sub>O. — 4.142 mg Stbst.: 0.843 ccm N (24°, 715 mm).

C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>ON<sub>5</sub> (318). Ber. C 67.92, H 5.346, N 22.01. Gef. C 67.47, H 5.312, N 22.00.

#### *p*-Nitrophenylazo-imidazol.

Mit einer Diazoniumsalz-Lösung von *p*-Nitroanilin in 5-n.Salzsäure kuppelt man 1.36 g Imidazol in 15 ccm 20-proz. Sodalösung und 85 ccm Wasser. Der entstandene Farbstoff wird 3-mal mit je 50 ccm 2.5-proz. Salzsäure extrahiert. Der Rückstand wird mit kaltem Wasser gewaschen und nach dem Trocknen in heißem absol. Alkohol gelöst; nach dem Abkühlen krystallisieren feine orangefarbene Nadeln aus. Nach mehrmaligem Umlösen aus Alkohol schmelzen sie bei 248°; Ausb. 0.8 g (20% d. Th.).

4.372 mg Stbst. (bei 20° im Vak. über CaCl<sub>2</sub> getr.): 7.910 mg CO<sub>2</sub>, 1.28 mg H<sub>2</sub>O. — 3.113 mg Stbst.: 0.916 ccm N (22°, 722 mm).

C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>N<sub>5</sub> (207). Ber. C 49.70, H 3.23, N 32.26. Gef. C 49.34, H 3.27, N 32.35.

#### Bis-*p*-nitrophenylazo-N<sup>α</sup>-benzoyl-histidin.

2.7 g (10 M.M.) N<sup>α</sup>-Benzoyl-histidin-methylester werden in 100 ccm 2-n. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und Kühlung in Eis mit *p*-Nitrophenyl-diazoniumsalz unter den bereits angegebenen Bedingungen gekuppelt. Der Farbstoff scheidet sich allmählich in gelatinösen Flocken ab, die in Methylalkohol unter Zusatz von etwas *n*/<sub>10</sub>-methylalkohol. Natronlauge gelöst werden. Die siedende Lösung wird mit methylalkohol. Salzsäure versetzt, bis der Farbton gerade von Violett nach Braunrot umschlägt. Beim Abkühlen der so behandelten Lösung krystallisiert der Farbstoff in mikroskopischen Nadeln aus. Schmp. 162°. Er läßt sich aus sehr viel siedendem Alkohol umkrystallisieren. Schmp. 160—161°.

4.627 mg Stbst. (bei 20° im Vak. über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getr.): 9.089 mg CO<sub>2</sub>, 1.43 mg H<sub>2</sub>O. 3.447 mg Stbst.: 0.720 ccm N (23°, 710 mm).

C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>O<sub>7</sub>N<sub>9</sub> (557) (freie Säure). Ber. C 53.86, H 3.41, N 22.62.  
Gef. „ 53.67, „ 3.62, „ 22.50.

Für die Hydrolyse der Estergruppe spricht die Reaktionsfähigkeit mit Diazomethan. Der Ester krystallisiert sehr schlecht, meistens fällt er als feines Pulver aus seiner Lösung wieder aus. Schmp. 208°.

#### Reduktion von Bis-phenylazo-*N*<sup>α</sup>-benzoyl-histidin mit ZinnII-chlorid in Salzsäure.

4.96 g wiederholt aus Aceton umkrystallisiertes Bis-benzolazo-*N*<sup>α</sup>-benzoyl-histidin werden in salzsaure ZinnII-chlorid-Lösung (40.0 g ZinnII-chlorid werden in wenig konz. Salzsäure gelöst und die Lösung mit Wasser auf 100 ccm aufgefüllt) eingetragen. Die farblose Lösung wird im Vak. unter Stickstoff bis zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird mit 100 ccm Wasser aufgenommen. Nach der Abscheidung des Zinns als Zinnsulfid wird das klare Filtrat im Vak. unter Stickstoff bis auf 30 ccm eingengt und mit Sodalösung alkalisch gemacht. Die alkalische Lösung wird mit Äther 3-mal ausgeschüttelt. (Ätherische Lösung = A, wäßrige Lösung = B.)

Die ätherische Lösung (A) wird mit Natriumsulfat getrocknet und der Äther abgedunstet. Es bleibt eine schwachgelbe Lösung zurück. Diese gibt beim Destillieren eine farblose Fraktion, Sdp. 183°. Es ist reines Anilin, Ausb. 1.5 g.

Die wäßrige Schicht (B) wird mit verd. Salzsäure wieder schwach angesäuert und im Vak. unter Stickstoff zur vollständigen Trockne eingengt. Der Rückstand wird mit absol. Alkohol extrahiert, die Lösung über Tierkohle filtriert und mit absol. peroxyd-freiem Äther gefällt. Die Fällung wird sofort rot und ölig. Das Lösungsmittel wird abgossen und das zurückbleibende Öl im Vak.-Exsiccator über Schwefelsäure und Ätzkali unter Stickstoff getrocknet. Dabei geht es in feine, krystallähnliche, leicht bewegliche Blättchen über. Durch die Einwirkung von Luft und Feuchtigkeit tritt unter starkem Verfärben und Bildung von nachweisbaren Mengen Ammoniumchlorid Zersetzung ein.

Bei der Benzoylierung nach Schotten-Baumann in verd. Natronlauge erfolgt sofort Zersetzung; ebensowenig gibt die Benzoylierung in Pyridin ein beständiges Reaktionsprodukt.

#### Reduktion von Bis-phenylazo-*N*<sup>α</sup>-benzoyl-histidin mit katalytisch erregtem Wasserstoff.

2.0 g Bis-phenylazo-*N*<sup>α</sup>-benzoyl-histidin werden in 100 ccm Eisessig mit Wasserstoff über fein verteiltem Platin reduziert. Zur Reduktion von 2 Azogruppen, ber. bei 19°/760 mm = 416 ccm, werden 420 ccm Wasserstoff verbraucht. Die schwach rote Lösung wird vom Platin abfiltriert und mit absol. peroxydfreiem Äther gefällt, die Fällung gewaschen und unter Stickstoff getrocknet. Es bleibt ein Pulver, das sich nach einigen Stunden rötlich verfärbt. Es löst sich in Alkohol, Methylalkohol, Eisessig und Pyridin in der Kälte sehr gut, in Wasser bei geringem Erwärmen. Trotz sorgfältigsten Arbeitens unter Luftabschluß läßt sich die Verbindung aus ihren Lösungsmitteln nicht krystallin erhalten. Löst man in *n*<sub>10</sub>-Natronlauge, so entwickelt sich sofort Ammoniak. Die Substanz, in der wohl die Diaminoverbindung des *N*<sup>α</sup>-Benzoyl-histidins vorliegt, bildet ein sehr unbeständiges Pikrat, das sich beim Umkrystallisieren schnell zersetzt.

#### Reduktion von Phenylazo-*N*<sup>α</sup>-benzoyl-histamin mit ZinnII-chlorid in Salzsäure.

500 mg Phenylazo-*N*<sup>α</sup>-benzoyl-histamin werden in salzsaurem ZinnII-chloridlösung unter Erwärmen reduziert. Die farblose Lösung wird mit heißem Wasser auf 100 ccm aufgefüllt und mit Schwefelwasserstoff vom Zinn befreit und weiterhin, wie bereits beschrieben, aufgearbeitet. Dabei bilden sich feine farblose Krystalle, die sich aus Wasser unter teilweiser Zersetzung umlösen lassen. An der Luft zersetzen sich die Krystalle schnell. Eine Benzoylverbindung läßt sich nicht gewinnen.

#### *N*<sup>α</sup>-Benzoyl-monojodhistidin-methylester.

273 mg *N*<sup>α</sup>-Benzoyl-histidin-methylester werden in 40 ccm *n*<sub>10</sub>-methylalkohol. Natronlauge in der Kälte gelöst und unter weiterer Kühlung

mit 20 ccm  $n_{10}$ -Jod versetzt. Nach 1 Stde. wird die farblose Flüssigkeit mit einigen Tropfen wäßriger Schwefliger Säure versetzt und dann mit verd. Schwefelsäure gerade neutralisiert; läßt man über Nacht im Eisschrank stehen, dann krystallisiert das Reaktionsprodukt in farblosen prismatischen Nadeln aus; diese werden mit Äther gewaschen. Schmp. 190° (unkorr.).

4.525 mg Subst. (bei 20° im Vak. über  $P_2O_5$  getr.): 7.050 mg  $CO_2$ , 1.44 mg  $H_2O$ . — 3.229 mg Subst.: 0.300 ccm N (23°, 718 mm). — 4.314 mg Subst.: 1.65 ccm  $Na_2S_2O_3$  ( $n = 0.0397$ ).

$C_{14}H_{14}O_3N_2J$  (399). Ber. C 42.11, H 3.509, N 10.52, J 31.83.  
Gef. „ 42.50, „ 3.560, „ 10.12, „ 32.06.

#### *N*<sup>a</sup>-Benzoyl-monojodhistidin.

Bei der Jodierung in wäßriger  $n_{10}$ -Natronlauge entsteht unter sonst gleichen Bedingungen wie im vorhergehenden Versuch ein bei 208° schmelzendes Reaktionsprodukt in feinen farblosen Nadeln.

4.955 mg Subst. (bei 50° im Vak. über  $P_2O_5$  getr.): 7.120 mg  $CO_2$ , 1.54 mg  $H_2O$ . — 3.402 mg Subst.: 0.324 ccm N (22°, 718 mm). — 3.327 mg Subst.: 1.25 ccm  $Na_2S_2O_3$  ( $n = 0.03970$ ).

$C_{13}H_{12}O_3N_2J + H_2O$  (403). Ber. C 38.71, H 3.474, N 10.42, J 31.51.  
Gef. „ 39.20, „ 3.477, „ 10.41, „ 31.24.

*N*<sup>a</sup>-Benzoyl-monojodhistidin ist gegenüber verdünnten und konzentrierten Säuren und Alkaliläugen beständig; selbst beim längeren Kochen von *N*<sup>a</sup>-Benzoyl-monojodhistidin-methylester mit feuchtem, frisch gefällttem Silberoxyd in 60-proz. Methylalkohol findet keine Abspaltung von Jod statt.

300 mg *N*<sup>a</sup>-Benzoyl-monojodhistidin-methylester werden in Natriumalkoholatlösung gekocht; es findet keine Abspaltung von Jod statt.

Kupplung von Benzoldiazoniumchlorid mit *N*<sup>a</sup>-Benzoyl-monojodhistidin-methylester in sodaalkalischer Lösung.

1.0 g *N*<sup>a</sup>-Benzoyl-monojodhistidin-methylester werden in 20 ccm 2-*n*.  $Na_2CO_3$  unter den oben angegebenen Bedingungen mit Benzoldiazoniumchlorid-Lösung gekuppelt. Man läßt über Nacht im Eisschrank stehen und filtriert dann vom ausgeschiedenen Farbstoff ab. Dieser erwies sich als jodfreies Bis-benzolazo-*N*<sup>a</sup>-benzoyl-histidin und war mit dem bereits beschriebenen Produkt identisch.

Bei der Kupplung von *N*<sup>a</sup>-Benzoyl-monojodhistidin-methylester mit Diazoniumsalzen wird demnach das Jod augenblicklich abgespalten und die freiwerdende Stelle von der Azogruppe besetzt