

Mitteilung aus der Abteilung für Proteinchemie des Instituts für
Experimentalmedizin (W. I. E. M.) zu Moskau
(Leiter: Prof. Dr. N. J. Gawrilow)

Zur Frage der Lactam-Lactim-Tautomerie

II. Mitteilung:

Oxydation von Imidazol und seinen Derivaten durch Perbenzoesäure

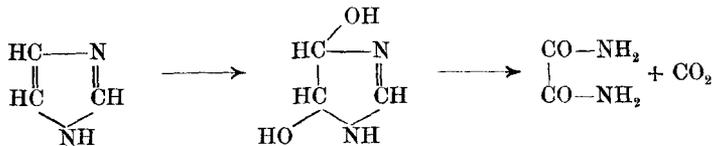
Von **M. M. Botwinnik** und **M. A. Prokofjev**

(Eingegangen am 12. Februar 1937)

In unserer ersten Mitteilung¹⁾ haben wir gezeigt, daß Verbindungen mit einer Doppelbindung zwischen Kohlenstoff-Stickstoff durch Perbenzoesäure unter tiefem Zerfall der Moleküle oxydiert werden. Die bewegliche Doppelbindung zwischen Kohlenstoff-Stickstoff, die beim Übergang in die Lactimform gebildet wird, läßt sich nach ihrer Festlegung oxydieren. Die Verwendung von Perbenzoesäure als Reagens für die qualitative und um so mehr für die quantitative Bestimmung der Doppelbindung zwischen Kohlenstoff-Stickstoff verlangte eine ausführliche Kenntnis des Reaktionscharakters und der erreichten Oxydationsstufen. Deshalb wurde in der vorliegenden Arbeit die Oxydation von Imidazol und seinen Derivaten durch Perbenzoesäure ausführlich studiert. Der Imidazolring ist wegen seiner Stabilität für diese Untersuchung sehr geeignet, außerdem ist diese Gruppierung im Eiweiß weit verbreitet.

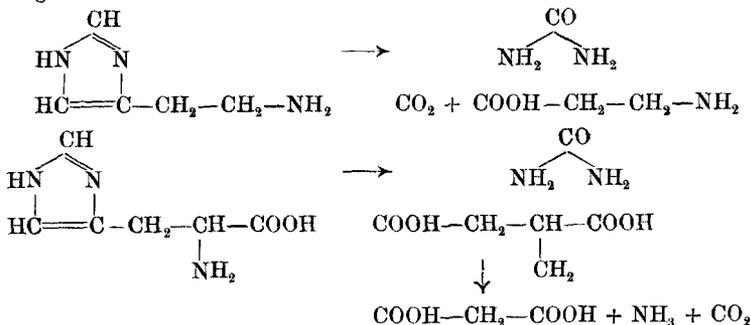
Die Doppelbindungen des Imidazols lassen sich nicht hydrieren, viele starke Oxydationsmittel, wie Salpeter- und Chromsäure, oxydieren es nicht; wohl aber bewirken schwächere Oxydationsmittel, Wasserstoffperoxyd und Permanganat, eine Sprengung des Rings. Nach Radzitschewsky²⁾ wird bei der Oxydation von Imidazol mit Wasserstoffperoxyd Oxamid gebildet,

letzteres wurde durch Sublimieren isoliert. Nach Meyer und Jacobson³⁾ oxydiert eine verdünnte wäßrige Permanganatlösung Imidazol auch bis zu Oxamid. Pinner und Schwarz⁴⁾ geben folgendes Schema für die Oxydation:



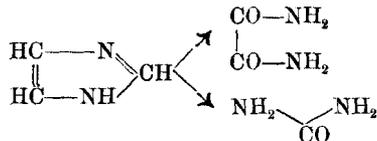
Aber eine Begründung geben sie für dieses Schema nicht.

Sehr wesentlich scheint die Arbeit von Takayama und Oeda⁵⁾ zu sein. Die Autoren zeigten, daß bei der elektrolytischen Oxydation von Histamin und Histidin Harnstoff gebildet wird. Nach ihrer Meinung nimmt der Oxydationsmechanismus folgenden Verlauf:



Harnstoff wurde auch von Biltz⁶⁾ bei der Oxydation der Glyxalonderivate erhalten.

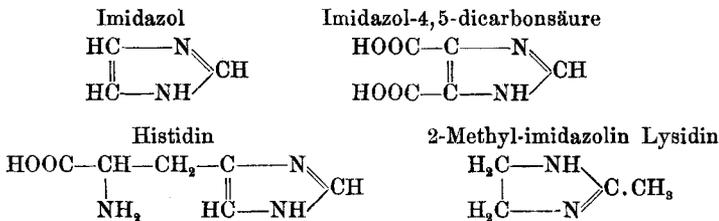
Man konnte also erwarten, daß bei der Oxydation von Imidazol als Endprodukt Oxamid oder Harnstoff auftreten würden.



Wie schon bemerkt, war unser Ziel in dieser Arbeit:

1. Die Oxydationsgeschwindigkeit des Imidazolringes und den Einfluß von Substituenten auf seine Oxydation zu untersuchen;
2. die Natur der sich bildenden Oxydationsprodukte aufzuklären;
3. die Endprodukte der Oxydation zu bestimmen.

Als Untersuchungsobjekte wählten wir Imidazol und seine drei Derivate



Diese Verbindungen wurden zur Bestimmung der Oxydationsgeschwindigkeit und des Einflusses der Substituenten auf die Oxydation durch Perbenzoesäure in Chloroformlösung nach der in der früheren Arbeit beschriebenen Methode von Nametkin und Brüssowa⁷⁾ oxydiert. Die Ergebnisse sind in Tab. 1 zusammengestellt.

Tabelle 1
Oxydationsgrad der Imidazolderivate durch Perbenzoesäure

Substanz	Molarverhältnis	Auf 1 g/at Substanz wurde Sauerstoff gebunden g/at O nach:							
		1 1/2 Stdn.	2 Stdn.	3 Stdn.	8 1/2 Stdn.	21 Stdn.	43 Stdn.	46 Stdn.	141 Stdn.
Imidazol	1 : 2	1,388	—	1,69	1,886	—	—	—	—
	1 : 4	1,412	—	2,32	3,30	—	—	3,92	—
	1 : 8	—	—	—	—	—	—	—	7,12
Lysidin	1 : 4,25	—	1,283	—	—	3,89	4,07	—	—
Imidazol-4,5-dicarb.-säure	1 : 4	0	—	0	0	0	0	0	0

Wie man es aus den Werten der Tab. 1 ersieht, wird der Imidazolring verhältnismäßig leicht oxydiert. Die Oxydation bleibt aber nicht auf dem Stadium der Oxydbildung stehen, sondern dringt bedeutend tiefer. Die Bindung von so hohen Sauerstoffmengen wie 7,12 g/at bei Imidazol oder 4,07 bei Lysidin zeigt, daß die sich bei der Oxydation anfänglich bildenden Produkte weiter oxydiert werden. Außerdem läßt sich aus der Tabelle ersehen, daß die seitlichen Gruppen einen starken Einfluß auf die Geschwindigkeit und den Grad der Oxydation ausüben. Die Carboxylgruppe hemmt die Oxydation, ähnlich wie es Prilejajev⁸⁾ und Boeseken⁹⁾ bei der Kohlen-

stoff-Kohlenstoffbindung beobachtet haben. So wurde Imidazol-4,5-dicarbonensäure von der Perbenzoesäure nicht oxydiert; ihre Lösung war sogar stabiler als die des Kontrollversuches. Die gleiche Erscheinung wurde in unserer ersten Arbeit bei den Aminosäuren beobachtet. Die Differenz zwischen den Werten des spontanen Zerfalles der Perbenzoesäure in der Kontroll- und in der Versuchslösung ist, wie aus Tab. 2 ersichtlich, ziemlich groß.

Tabelle 2

Oxydation der Imidazol-4,5-dicarbonensäure durch Perbenzoesäure

Auf jede 5 ccm Perbenzoesäurelösung wurden verwendet ccm n/10-Na ₂ S ₂ O ₃ nach					Molar- verhältnis
	3 Stdn.	24 Stdn.	3 Tagen	6 Tagen	
Versuch . . .	16,0	15,7	15,0	14,0	1 : 4
Kontrolle . . .	16,0	15,5	13,7	11,8	

Die Tatsache einer so bedeutenden Sauerstoffbindung zeigt schon selbst, daß der Imidazolring bei der Reaktion zerfällt. Deshalb mußten wir feststellen, 1. die Zerfallsrichtung auf Grund einer Bestimmung der verschiedenen Stickstoffformen, 2. die Endprodukte und 3. den Einfluß der Substituenten. Zu diesem Zweck wurde die Wirkung von verschiedenen Perbenzoesäuremengen auf Imidazol, Imidazol-dicarbonensäure, Lysidin und Histidinchlorhydrat untersucht und die Bestimmung von Ammoniak, Amid und Gesamtstickstoff, des Harnstoffs und der Oxalsäure durchgeführt. Die Ergebnisse sind auf Tab. 3 zusammengestellt.

Aus den Resultaten kann man folgende Schlüsse ziehen: Die Oxydation von Imidazol und dessen Derivate ist von der Zerstörung des Ringes und von Ammoniakbildung begleitet. Der gebildete Amidstickstoff kann nur aus den zwei Amidn Harnstoff und Oxamid*) entstehen. Folglich müßte seine Menge mit dem Harnstoff-Stickstoff übereinstimmen. Der beobachtete Unterschied zwischen diesen zwei Werten kann, wie es scheint, durch eine Benzamidbildung infolge der Einwirkung von Ammoniak auf Perbenzoesäure erklärt werden. Baeyer und Vil-

*) Die Abwesenheit von Oxalsäure deutet aber auf die Abwesenheit von Oxamid.

Tabelle 3

Die bei der Oxydation von Imidazol und seiner Derivate durch Perbenzoesäure gebildeten Stickstoffformen

Substanz	Molarverhältnis	Stickstoff in % des Gesamt-N der genommenen Substanz						Bemerkung	
		Ammoniak-N	Amid-N	Harnstoff-N	Gesamt-N n. Kjeldahl	Gesamt-N mit Phenolschwefels.	Amino-N		Stickstoffverluste
Imidazol . .	1 : 1	2,64	—	—	100,1	—	—	0	} Nach 10 Tagen
	1 : 2	2,76	3,13	—	99,86	—	—	0	
	1 : 4	2,95	6,98	—	94,15	—	—	0	
	1 : 8	6,37	11,34	—	75,9	85,32	—	14,68	
	1 : 8	5,66	12,16	4,25	—	—	—	—	
	1 : 8	5,99	11,45	4,95	—	—	—	—	
Histidin- dichlorhydrat	1 : 12	8,19	6,68	6,68	48,9	85,88	0	14,12	} Nach 4 Tagen
	1 : 12	7,98	7,05	7,01	49,6	85,13	0	14,87	
Lysidin . . .	1 : 4	0	12,47	—	71,70	84,69	—	15,31	} Nach 5 Tagen
	1 : 4	0	12,64	—	72,73	86,02	—	13,98	

Oxalsäure wurde nicht gefunden

liger¹⁰⁾ erhielten tatsächlich Benzamid bei der Einwirkung von Perbenzoesäure auf Ammoniak. Diese Vermutung wird auch durch die Gleichheit der bei den Versuchen mit Histidin-dichlorhydrat erhaltenen Amid- und Harnstoff-Stickstoffmengen bestätigt. Augenscheinlich bindet die aus dem Dichlorhydrat in Freiheit gesetzte Salzsäure das Ammoniak zu Ammoniumchlorid. Umgekehrt läßt sich die Abwesenheit von Ammoniak bei den Versuchen mit Lysidin durch Förderung der Benzamidbildung aus der alkalischen Reaktion erklären.

2. Bei Verwendung größerer Mengen von Perbenzoesäure wird der Charakter der entstehenden Produkte verändert: der Ammoniak- und Amidstickstoff nehmen zu, es kommen oxydierte Stickstoffformen zum Vorschein, ein Teil des Stickstoffes läßt sich überhaupt nicht bestimmen. Folglich stellen die Oxydationsprodukte bei tiefgreifender Oxydation ein ziemlich buntes Bild dar.

3. Die Oxydation des Imidazolringes führt zur Bildung von Harnstoff, was schon früher von Takayama und Oeda⁹⁾ bei der elektrolytischen Oxydation konstatiert wurde. Dabei

wird Harnstoff nicht nur aus Imidazol, sondern auch aus seinen Derivaten gebildet (Hystidinchlorhydrat).

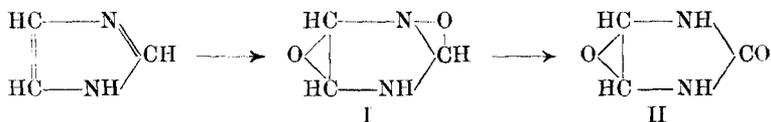
4. Bei längerer Oxydationsdauer von Histidinchlorhydrat reagiert auch die α -Aminogruppe mit.

Zur Aufklärung des Reaktionsmechanismus und besonders der Harnstoffbildung mußte man versuchen, das Zwischenprodukt der Reaktion, das sich bei dem theoretischen Verhältnis von Imidazol und Perbenzoesäure bildet, zu isolieren. Zu diesem Zweck wurde Imidazol einer Oxydation durch Perbenzoesäure im Verhältnis 1:2 unterworfen. Die Reaktion war schon nach 6 Stunden beendet. Beim Stehen bildeten sich an den Wänden des Gefäßes Krystalle. Das Produkt stellte kleine gelbliche Krystalle vor, war in Wasser gut und in den meisten organischen Lösungsmitteln unlöslich. Beim Erhitzen bis 135° wurde es dunkel und zersetzte sich ohne zu schmelzen. Mit Diazosulfanilsäure gibt es eine positive Reaktion; von Silbernitrat wird es gefällt. Seine wäßrige Lösung reagiert sauer gegen Phenol-phthalein und alkalisch gegen Methylorange.

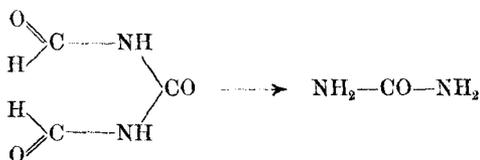
Aus den später mitgeteilten Analysen berechnet sich die Formel $C_3H_4N_2O_2$.

Auf Grund der Analyse und der Analogie mit den Arbeiten von Prilejajev¹¹⁾ und Bergmann¹²⁾ ist es möglich dieser Verbindung die Struktur des Dioxyds I zu erteilen. Doch muß berücksichtigt werden, daß solch ein Dioxyd sich leicht in die Verbindung II umlagern kann.

Diese letztere könnte bei weiterer Oxydation zum Harnstoff führen:



Die Fortsetzung des Oxydationsprozesses könnte man dann folgendermaßen verbildlichen:



Diesem Schema entspricht es auch, daß Oxalsäure unter den Oxydationsprodukten fehlt.

Solch ein Reaktionsverlauf stimmt mit den Beobachtungen von Biltz⁶⁾ über die Oxydation des Diphenylglyoxalons überein. Bei der Einwirkung von Permanganat in wäßriger Acetonlösung auf diese Verbindung wurde in den Reaktionsprodukten Dibenzoylharnstoff gefunden.

Die Ausbeute an Zwischenprodukt war in unseren Versuchen sehr gering: aus 10 g Imidazol wurden nur 0,8 g Substanz erhalten. Daraus geht hervor, daß die Oxydationsgeschwindigkeiten des Imidazols und des hypothetischen Dioxyds nahe beieinander liegen, so daß sogar bei einer beschränkten Menge Perbenzoesäure die Reaktion nicht an dem gewünschten Punkt stehen bleibt.

Experimenteller Teil

Die Darstellung der Perbenzoesäure ist in unserer ersten Mitteilung¹⁾ ausführlich beschrieben.

Das Mengenverhältnis des untersuchten Stoffes zur Perbenzoesäure wechselte von 1:2 bis 1:12; es ist in jedem einzelnen Fall angegeben.

Die Untersuchung der Lösungen auf Stickstoffformen (Ammoniak, Amid, Amino und Gesamtstickstoff) wurde wie früher beschrieben durchgeführt.

Der Harnstoff wurde mit Hilfe von Urease nach dem Verfahren von D. van Slyke¹³⁾ und die Oxalsäure in Form ihres Calciumsalzes mit $n/20\text{-KMnO}_4$ bestimmt.

Oxydation von Imidazol und seiner Derivate

Versuche mit Imidazol

Diese Verbindung wurde nach dem Verfahren von Maquene¹⁴⁾ erhalten.

Schmp. 89°, nach Literaturangaben 89—90°. Stickstoffgehalt 40,93; 41,08; ber. 41,17%.

A. Abhängigkeit der Oxydationsgeschwindigkeit des Imidazols von der Wirkungsdauer und der Perbenzoesäuremenge

Bestimmte Substanzmengen wurden mit einer Chloroformlösung der Perbenzoesäure im Verhältnis 1:2, 1:4, 1:8 be-

handelt. Nach einem bestimmten Zeitraum wurden Proben von je 5 ccm der Versuchs- und der Kontrollösungen genommen und jodometrisch titriert. Aus den Titrationsdifferenzen wurde die für die Oxydation von Imidazol verbrauchte Sauerstoffmenge bestimmt. Die Resultate sind in Tab. 4 gegeben.

Tabelle 4

Abhängigkeit der Oxydationsgeschwindigkeit des Imidazols von der Perbenzoesäuremenge

Substanzmenge	Molarverhältnis von Imidazol zu Perbenzoesäure	Reaktionsdauer											
		1½ Stdn.		3 Stdn.		6 Stdn.		8½ Stdn.		46 Stdn.		141 Stdn.	
		In Reaktion getretene Perbenzoesäure	Verbrauch g/at O ₂	In Reaktion getretene Perbenzoesäure	Verbrauch g/at O ₂	In Reaktion getretene Perbenzoesäure	Verbrauch g/at O ₂	In Reaktion getretene Perbenzoesäure	Verbrauch g/at O ₂	In Reaktion getretene Perbenzoesäure	Verbrauch g/at O ₂	In Reaktion getretene Perbenzoesäure	Verbrauch g/at O ₂
0,1242	1:2	68,2	1,39	83	1,69	87,7	1,78	92,6	1,88	—	—	—	—
0,2762	1:4	35,1	1,41	57,9	2,32	72,0	2,94	81,1	3,3	97,2	3,92	—	—
0,0868	1:8	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	86,6	7,12

B. Einfluß der Menge des Oxydationsmittels und der Wirkungszeit auf die Stickstoffformveränderungen

Bestimmte Mengen von Imidazol wurden mit Perbenzoesäure im Verhältnis 1:1, 1:2, 1:4, 1:8 behandelt. Nach den in den Tabellen angeführten Zeitabschnitten wurden die Lösungen jodometrisch titriert. Im Rückstand wurden nach Abdampfen des Chloroforms Ammoniak nach Longi, der Amidstickstoff durch Erwärmen mit Salzsäure, und der Gesamtstickstoff nach Kjeldahl und mit Phenolschwefelsäure bestimmt. Die Resultate sind in Tab. 5 angeführt.

C. Die sich bei einem Überschuß an Perbenzoesäure bildenden Oxydationsprodukte von Imidazol

Die abgewogenen Imidazolmengen wurden mit Perbenzoesäure im Verhältnis 1:8 10 Tage lang oxydiert. Nach der Entfernung der überschüssigen Perbenzoesäure durch jodometrische Titration wurden in der Lösung die Stickstoffformen (Ammoniak nach Longi, Amidstickstoff durch Erhitzen mit

Tabelle 5

Einfluß eines Überschusses an Perbenzoesäure auf die Natur der Oxydationsprodukte von Imidazol (nach den Stickstoffformen)

Substanzmenge	Molarverhältnis	Zeitdauer	Stickstoff in % vom Gesamt-N der genommenen Substanz				Verluste
			Ammoniak-N	Amid-N	Gesamt-N nach Kjeldahl	Gesamt-N mit Phenolschwefelsäure	
0,1022	1 : 1	10 Tage	2,64	—	100,1		
0,0980	1 : 2		2,76	3,13	99,86		
0,1468	1 : 2		2,84	3,26	99,93		
0,0916	1 : 4		2,95	6,98	94,15		
0,1638	1 : 4		3,07	7,03	93,3		
0,0824	1 : 8		0,0	19,2	76,9	86,81	13,19
0,3393	1 : 8		6,62	11,78	76,63	86,57	13,43
0,3042	1 : 8		6,37	11,34	75,9	85,32	14,67

Salzsäure, Harnstoff nach v. Slyke durch Ureasezersetzung und die Oxalsäure durch Permanganattitration ihres Calciumsalzes) bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tab. 6 gegeben.

Tabelle 6

Substanzmenge	Stickstoff in % zum Gesamt-N der genommenen Substanz			
	Ammoniak-N	Amid-N	Harnstoff-N	t°
0,3674	5,66	12,16	4,25	16°
0,5674	5,99	11,45	4,95	

Oxalsäure wurde nicht gefunden.

D. Isolierung eines Zwischenproduktes bei der Oxydation von Imidazol

10,034 g Imidazol wurden in vier Portionen mit Perbenzoesäure bei einem Molarverhältnis 1 : 2 behandelt. Da sich eine merkliche Erwärmung beobachten ließ, wurde die Chloroformlösung des Imidazols in Schnee gestellt und mit dem Zusatz der Perbenzoesäure nur langsam vorgegangen. Nachdem alles Reagens zugefügt war, wurde die Lösung noch während 1½ Stunden gekühlt und dann bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die Lösung sah einer Emulsion ähnlich. Nach 2—3 Stunden erschien an den Wänden ein Öl, das langsam

krystallisierte. Die ganze Perbenzoesäuremenge reagierte ungefähr in 40 Stunden durch, was durch Titration festgestellt wurde. Trotzdem ließ man das Gemisch zur vollen Krystallisation des Niederschlags noch während 10 Tagen stehen. Dann wurde die Lösung abgegossen, der Niederschlag auf einem Filter gesammelt, mehrmals mit Alkohol und wasserfreiem Äther gewaschen und an der Luft getrocknet. Man erhielt im ganzen 0,8 g Substanz. Sie bestand aus kleinen Krystallen gelblicher Farbe, die sich in kaltem Wasser leicht auflösten, aber in Chloroform, Äther, Benzol, Toluol, Ligroin, Pyridin, Äthyl- und Methylalkohol in der Kälte und in der Wärme unlöslich waren. Beim Erhitzen in einer offenen oder zugeschmolzenen Kapillare fängt die Verbindung bei 135° an sich zu bräunen. Mit Diazosulfanilsäure gibt sie eine positive Reaktion, mit Silbernitrat bildet sich ein flockiger Niederschlag, der in überschüssigem Ammoniak löslich ist. Die wäßrige Lösung der Substanz reagiert sauer auf Phenolphthalein und alkalisch auf Methylorange.

0,1174, 0,1352 g Subst.: 0,1541, 0,1742 CO₂, 0,0422, 0,0597 H₂O.

Gef. C 35,80, 35,75 H 4,00 4,17

N nach Kjeldahl 27,91, 27,83 O 32,29, 32,25

C₅H₄N₂O₂ Ber. C 36,00 H 4,00 N 28,00 O 32,00

Ein Versuch, die Verbindung aus den Chloroformfiltraten durch Behandeln mit Benzol, Toluol, Äther, Pyridin, Äthylalkohol, Petroläther oder Ligroin zu isolieren, gab keine positiven Resultate. Deshalb wurde der größte Teil des Chloroforms abdestilliert und die Benzoessäure aus dem Rest durch Neutralisation der Lösung mit 3% iger alkoholischer Kalilauge entfernt. Der Niederschlag wurde mit Chloroform gewaschen und die Chloroformlösung mit Wasser extrahiert, um die letzten Spuren des Benzoessäuresalzes zu beseitigen. Nach dem Abdestillieren des Chloroforms unter vermindertem Druck hinterblieb eine verharzte Flüssigkeit, die sich nicht destillieren ließ. In dieser Flüssigkeit wurde die Anwesenheit von Stickstoff qualitativ festgestellt.

Versuche mit 2-Methyl-Imidazolin (Lysidin)

[Dargestellt nach der Methode von Ladenburg¹⁵⁾]

Stickstoff nach Kjeldahl: 33,49, 33,28 Ber. 33,33

A. Oxydationsgeschwindigkeit von Lysidin

Zu den abgewogenen Lysidinemengen wurde eine Chloroformlösung von Perbenzoesäure im Verhältnis 1:4 zugesetzt. Nach bestimmten in der Tab. 7 angegebenen Zeitabschnitten wurden je 5 ccm der Lösung und der Kontrolle titriert.

Tabelle 7

Oxydationsgeschwindigkeit von Lysidin durch Perbenzoesäure

Substanzmenge	Wirkungsdauer						Molarverhältnis
	2 Stdn.		21 Stdn.		43 Stdn.		
	% der in Reaktion getretenen Perbenzoesäure gebunden g/at O ₂	% der in Reaktion getretenen Perbenzoesäure gebunden g/at O ₂	% der in Reaktion getretenen Perbenzoesäure gebunden g/at O ₂	% der in Reaktion getretenen Perbenzoesäure gebunden g/at O ₂	% der in Reaktion getretenen Perbenzoesäure gebunden g/at O ₂	% der in Reaktion getretenen Perbenzoesäure gebunden g/at O ₂	
0,0725	29,8	1,276	92,4	3,96	96,2	4,0	1 : 425
0,1215	30,2	1,283	91,6	3,89	95,4	4,05	

B. Lysidinoxydation

mit einem Überschuß an Perbenzoesäure

(Bestimmung der Stickstoffformen)

Bestimmte Lysidinemengen wurden mit einer Chloroformlösung der Perbenzoesäure, Mengenverhältnis 1:4, während 5 Tagen behandelt. Darauf wurden in den Lösungen der Gehalt an Ammoniak, an Amid und an Gesamtstickstoff nach Kjeldahl und mit Phenolschwefelsäure ermittelt. Die Ergebnisse sind in Tab. 8 angeführt.

Tabelle 8

Stickstoffformen, die bei der Oxydation von Lysidin durch Perbenzoesäure entstehen

Substanzmenge	Stickstoff in % des Gesamt-N der genommenen Substanz					Anmerkungen
	Ammoniak-N	Amid-N	Harnstoff-N	Gesamt-N nach Kjeldahl	Gesamt-N mit Phenolschwefelsäure	
0,2030	0	12,47	0	71,70	84,69	Molarverhältnisse 1:4
0,3543	0	12,64	0	72,30	86,02	Zeitdauer: 5 Tage

Versuche mit Imidazoldicarbonensäure[Dargestellt nach Fargher und Pymann¹⁶⁾]

Schmp. 288—289°, Stickstoffgehalt 17,81, 17,75%.

**Oxydation der Imidazoldicarbonensäure
durch Perbenzoesäure**

Eine abgewogene Menge von Imidazoldicarbonensäure wurde mit einer Chloroformlösung der Perbenzoesäure im Verhältnis 1:4 behandelt. Der Oxydationsgrad wurde jodometrisch bestimmt. Wie man aus der Tab. 9 ersehen kann, reagiert die Imidazoldicarbonensäure mit Perbenzoesäure nicht. Nach 28 Tagen wurde die nicht in Lösung gegangene Carbonsäure abfiltriert, mit Chloroform gewaschen und bis zum konstanten Gewicht bei 110—120° getrocknet. Zur Oxydation waren 0,4504 g Säure genommen; es wurden 0,4100 g zurückerhalten. Stickstoffgehalt nach Kjeldahl 17,77, 17,81%.

Tabelle 9

Oxydation von Imidazol-4,5-dicarbonensäure durch Perbenzoesäure

Substanz- menge	Molar- verhältnis	Auf 5 ccm Perbenzoesäurelösung wurden verbraucht ccm n/10-Na ₂ S ₂ O ₃ nach						
		1 1/2 Stdn.	3 Stdn.	6 Stdn.	24 Stdn.	3 Tagen	6 Tagen	28 Tagen
0,5743	1:4	16,1	16,0	16,0	15,7	15,0	14,0	8,2
0,4504		16,1	15,9	15,9	15,8	15,1	14,2	8,5
Kontrolle		16,1	16,1	16,0	15,5	13,7	11,8	

Versuche mit Histidin-dichlorhydrat

Fertiges Präparat; Stickstoff nach Kjeldahl 18,43%, ber. 18,42%.

**Oxydation von Histidin-dichlorhydrat
mit einem Überschuß an Perbenzoesäure**

Zu bestimmten Mengen des Histidin-dichlorhydrats wurde eine Chloroformlösung von Perbenzoesäure im Verhältnis 1:12 zugefügt. Nach 10 Tagen wurde die Lösung vom Niederschlag des nicht in Reaktion getretenen Histidins abfiltriert. Das Filtrat und der Niederschlag wurden jedes für sich untersucht.

A. Untersuchung des Filtrats

Es wurden in der Lösung Ammoniak nach Longi, der Amidstickstoff durch Kochen mit HCl, der Harnstoff durch

Zersetzen mit Urease, der Aminostickstoff nach van Slyke, der Gesamtstickstoff nach Kjeldahl und mit Phenolschwefelsäure und endlich die Oxalsäure bestimmt. Die Resultate sind in Tab. 10 gegeben.

B. Untersuchung des Niederschlages

Der filtrierte Niederschlag wurde in einer kleinen Menge Wasser aufgelöst und durch Phosphorwolframsäure niedergeschlagen. Die entstandene Fällung wurde in 2,5 %-iger Kaliumlauge gelöst und auf 25 ccm verdünnt. Darauf wurden in bestimmten Teilen der Lösung der Gesamtstickstoff nach Kjeldahl und der Aminostickstoff nach van Slyke bestimmt. Die erhaltenen Werte sind auf Tab. 10 angeführt.

Tabelle 10

Die bei der Oxydation von Histidindichlorhydrat durch einen Überschuß von Perbenzoesäure entstandenen Stickstoffformen

Substanzmenge	Stickstoff in % des Gesamt-N der genommenen Substanz							
	Filtrat					Niederschlag		
	Ammoniak-N	Amid-N	Harnstoff	Gesamt-N nach Kjeldahl	Gesamt-N mit Phenolschwefels.	Ammoniak	Gesamt-N	Amino-N
0,3534	8,19	6,68	6,68	48,9	53,2	0	32,63	10,86
0,4478	7,98	7,05	7,01	49,6	54,31	0	30,80	10,20

Schlußfolgerungen

1. Im Imidazolring wird die Doppelbindung zwischen Kohlenstoff-Kohlenstoff und Kohlenstoff-Stickstoff durch Perbenzoesäure oxydiert.
2. Die Oxydation verläuft über das Stadium eines Dioxyds und führt zur Harnstoffbildung.
3. Das Zwischenprodukt der Oxydation wird leicht weiter oxydiert.
4. Ein Überschuß an Perbenzoesäure führt zu tiefen Molekülpaltungen.

Literatur

1. Botwinnik u. Gawrilow, dies. Journ. [2] 148, 170 (1937).
2. Radziszewski, Ber. 17, 1289 (1884).

3. Meyer u. Jacobson, Lehrb. d. organ. Chem. 2. T. III, 494.
4. Pinner u. Schwarz, Ber. **35**, 2448 (1912).
5. Takayama u. Oeda, Bull. chim. Soc., Japan **9**, 535 (1934).
6. Biltz, Ann. Chem. **391**, 169 (1912).
7. Namjetkin u. Brjussowa, dies. Journ. [2] **112**, 169 (1926).
8. Prilejajew, Organische Peroxyde (1912).
9. Boeseken, Rec. Trav. chim. Pays-Bas **45**, 838 (1926).
10. Bayer u. Villiger, Ber. **33**, 1569 (1900).
11. Prilejajew, Organische Peroxyde (1912).
12. Bergmann, Ulpts u. Witte, Ber. **56**, 679 (1923).
13. Donald van Slyke, Zacharias u. Cullen, Deutsche Med. Wochenschr. **40**, 1219 (1914).
14. Maquenne, Ann. Chem. [6] **24**, 528 (1891).
15. Ladenburg, Ber. **27**, 2952 (1894).
16. Fargher u. Pymann, Journ. chem. Soc., London **115**, 227 (1919).