

aldehydacetessigester und behalte mir vor, später eingehendere Untersuchungen darüber zu veröffentlichen. Auch mit anderen Körpern, so z. B. Orthoameisensäureester, scheint sich der Formaldehyd zu vereinigen.

Hrn. Dr. R. Gley, der mich bei diesen Versuchen auf das eifrigste unterstützte, danke ich verbindlichst.

100. Franz Kunckell: Neue Darstellungsweise substituirter Imidazole.

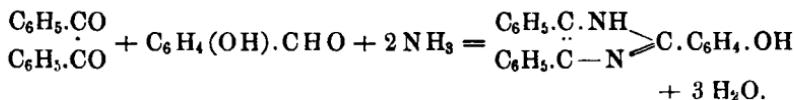
[Mittheilung aus dem chem. Institut der Universität Rostock.]

(Vorläufige Mittheilung.)

(Eingegangen am 28. Februar 1901.)

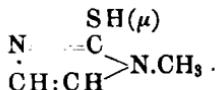
Das Glyoxalin, die Muttersubstanz aller Imidazole, wurde im Jahre 1858 von Debus<sup>1)</sup> durch Einwirkung von Ammoniak auf Glyoxal erhalten. Bei dieser Reaction bildet sich neben Glyoxalin in geringerer Menge Glykosin.

Japp<sup>2)</sup> stellte durch Bebandeln von Benzil mit Oxybenzaldehyd und Ammoniak nach folgender Gleichung das Oxylophin her, welches er als substituirtes Imidazol erkannte:



Diese Reaction trug wesentlich zur Constitutionserklärung des Glyoxalins bei.

Wohl und Marckwald<sup>3)</sup> kamen durch Reaction von Methylsensöl auf Amidoacetal zu dem Acetyl-Methylthiobarnstoff und zerlegten letztere Verbindung durch Kochen mit Säuren in Alkohol und in *N*-Methyl-imidazolyl- $\mu$ -mercaptopan:



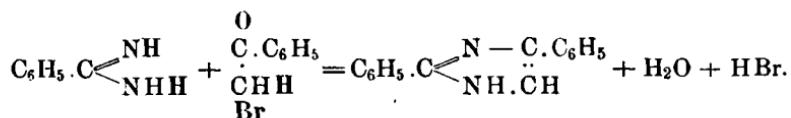
Die Sulfhydrylgruppe dieser Verbindung liess sich leicht durch verdünnte Salpetersäure entfernen, sodass die genannten Forscher zu dem schon früher von Wallach<sup>4)</sup> erhaltenen *N*-Methylglyoxalin gelangten.

<sup>1)</sup> Ann. d. Chem. 107, 199. <sup>2)</sup> Diese Berichte 15, 1269 [1882].

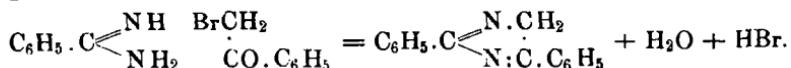
<sup>3)</sup> Diese Berichte 22, 568 [1889]. <sup>4)</sup> Diese Berichte 15, 645 [1882].

Trotzdem die Imidazole schon seit längerer Zeit aus den Oxazolen durch Erhitzen mit Ammoniak hergestellt werden<sup>1)</sup>), ist bis jetzt noch keine Darstellungsweise der Imidazole aus Amidinen, die sich von den Säureamiden ableiten, bekannt geworden.

Nach unten näher beschriebener Weise wirken Amidine leicht auf Halogenketone ein. Es spaltet sich bei dieser Reaction ein Mol. Wasser ab, sodass die Imidazolbildung nach folgendem Schema verläuft:



Die entstehende Halogenwasserstoffsäure verbindet sich mit einem Molekül Amidin zu einem Salz. Dass diese Reaction nur so vor sich geht, habe ich bestimmt bewiesen. Es wäre ja auch anzunehmen, dass das leicht durch Metall zu ersetzende Wasserstoffatom der Imidgruppe des Amidins mit dem Halogenatom des Ketons in Reaction tritt und die beiden Wasserstoffatome der Amidogruppe das Carbonylsauerstoffatom unter Bildung von Wasser an sich nehmen. Nach letzterer Annahme müsste die Umwandlung nach folgender Gleichung vor sich geben:

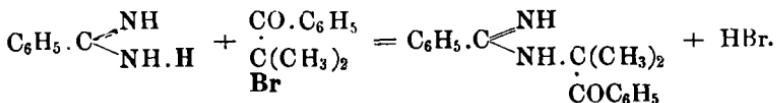


Dass sich bei der Einwirkung von Amidinen auf Halogenketone (der Zusammensetzung  $\text{R.CO.CH}_2\text{Br}$  und  $\text{R.CO.CHBr.R}$ ) Imidazole bilden, habe ich auf folgende Weise, wie ich glaube einwandsfrei, bewiesen.

Erstens bilden die aus den angegebenen Substanzen erhaltenen Producte Silbersalze. Demnach muss ein Wasserstoffatom mit einem Stickstoffatom verbunden sein.

Zweitens war es mir nicht möglich, ein Imidazol zu erhalten, als ich Ketone zu dieser Umsetzung verwandte, die kein Wasserstoffatom an das Kohlenstoffatom gebunden enthielten, an welches das Halogenatom gelagert war.

Ich erhielt bei der Einwirkung von  $\alpha$ -Bromisobutyrophenon auf Benzamidin nur das betreffende substituirte Amidin:



<sup>1)</sup> Allgemein ist diese Reaction nicht; denn es ist mir in mehreren Fällen nicht gelungen, Oxazole in Imidazole überzuführen.

Das  $\mu$ - $\alpha$ -Diphenyl-Imidazol,  $C_6H_5 \cdot C \begin{array}{c} \text{N} - C_6H_5 \\ \parallel \\ \text{NH} \cdot \text{CH} \end{array}$ , erhielt ich leicht und in grosser Ausbeute durch Erhitzen von Benzamidin mit Bromacetophenon.

14 g salzaures Benzamidin löste ich in wenig Wasser, versetzte mit starker Natronlauge und schüttelte das jetzt ausgeschiedene Benzamidin mit ungefähr 30 g Chloroform aus. Diese Chloroformlösung erhielt ich 3 — 4 Stunden mit 6 g Bromacetophenon am Rückflusskühler. Schon kurze Zeit nachdem das Keton der Chloroformlösung zugegeben ist, tritt ohne äussere Temperaturzufuhr die Reaction ein. Die Mischung erwärmt sich und färbt sich bald gelb. Nach dreistündigem Erhitzen des Reactionsgemisches verdampfte ich das Chloroform auf dem Wasserbade und wusch die zurückbleibende gelbbraune Masse öfters mit warmen Wasser aus.

Das so entstandene Product wurde vollkommen getrocknet und einige Male unter Anreiben mit Benzol ausgewaschen. Durch Umkrystallisiren aus Alkohol erhielt ich stark lichtbrechende Krystalle, die bei 193° schmolzen.

0.1550 g Sbst.: 0.4639 g  $\text{CO}_2$ , 0.0788 g  $\text{H}_2\text{O}$ . — 0.1862 g Sbst.: 20 ccm N (15°, 769 mm).

$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2$ . Ber. C 81.86, H 5.45, N 12.72.  
Gef. » 81.61, » 5.64, » 12.60.

Das Imidazol löst sich leicht in Chloroform und Alkohol, schwerer in Benzol. Aus Letzterem krystallisiert es in kleinen weissen Nadeln. In Wasser ist die Verbindung unlöslich, dagegen leichtlöslich in Essigsäure und Weinsäurelösung.

Das salzaure Salz dieser Base erhielt ich durch Einleiten von trocknem Salzsäuregas in eine ätherische Lösung derselben. Das Salz löst sich in heissem Wasser, sowie in Alkohol und schmilzt bei 264°.

0.1853 g Sbst.: 0.1022 g  $\text{AgCl}$ .

$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{Cl}$ . Ber. Cl 13.83 Gef. Cl 13.59.

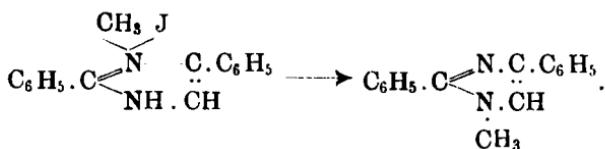
Giebt man zu einer alkoholischen Lösung von  $\mu$ - $\alpha$ -Diphenyl-Imidazol eine concentrirte Lösung von salpetersaurem Silber, der einige Tropfen Ammoniakflüssigkeit zugesetzt sind, so scheidet sich das Silbersalz in weissen Flocken aus.

$\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{Ag}$ . Ber. Ag 33.03. Gef. Ag 32.8.

Dieses Salz färbt sich bei längerem Aufbewahren braun bis braunschwarz.

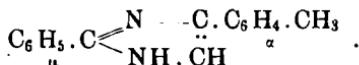
Jodmethyl und Jodäthyl, sowie Bromacetophenon wirken beim Erhitzen unter Bildung von Ammoniumverbindungen auf das Imidazol ein. Das Halogenatom dieser Substanzen lässt sich sowohl durch Alkali, als auch durch feuchtes Silberoxyd leicht entfernen. Es

bilden sich alsdann unter Wanderung des Methyl- resp. Phenacyl-Restes *N*-substituierte Imidazolderivate:



Die Hydroxyde, die sich intermediär bilden, konnte ich bisher nicht isolieren.

$\mu$ -Phenyl- $\alpha$ -p-Tolyl-Imidazol,



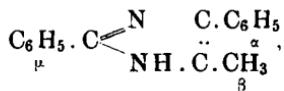
3 g *p*-Tolacylchlorid (*p*-Chlormethyl-Tolylketon) erhitzte ich ebenfalls 3 Stunden mit einer Lösung von Benzamidin in Chloroform, verdampfte das Chloroform und wusch den Rückstand mit Wasser aus. Durch Umkristallisieren aus Benzol erhielt ich das bei 183° schmelzende Imidazol.

0.1530 g Sbst.: 0.4592 g CO<sub>2</sub>, 0.0840 g H<sub>2</sub>O. — 0.1428 g Sbst.: 14.8 ccm N (15°, 754 mm).

C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>. Ber. C 82.05, H 5.99, N 11.96.

Gef. » 81.85, » 6.10, » 11.85.

Durch Kochen von  $\alpha$ -Brompropiophenon (CH<sub>3</sub>.CHBr.CO.C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) mit Benzamidin in Chloroform-Lösung erhielt ich ein vorgenannter Verbindung isomeres Product, das  $\mu$ - $\alpha$ -Diphenyl- $\beta$ -Methyl-Imidazol,



Schmp. 215°. Diese Substanz löst sich leicht in Alkohol, Aceton und Eisessig, ist schwer löslich in Benzol, Aether und Chloroform.

0.1384 g Sbst.: 0.4174 g CO<sub>2</sub>, 0.0778 g H<sub>2</sub>O. — 0.1440 g Sbst.: 15.0 ccm N (18°, 767 mm).

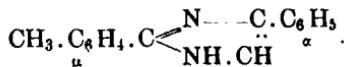
C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>. Ber. C 82.05, H 5.99, N 11.96.

Gef. » 82.23, » 6.24, » 12.00.

Das salzaure Salz schmilzt, aus Alkohol krystallisiert, bei 280° und bildet weisse Nadeln.

Ber. Cl 13.12. Gef. Cl 12.94.

Indem ich an Stelle von Benzamidin *p*-Toluenamidin auf Bromacetophenon einwirken liess, erhielt ich ebenfalls ein isomeres Imidazol, das  $\mu$ -*p*-Tolyl- $\alpha$ -Phenyl-Imidazol:

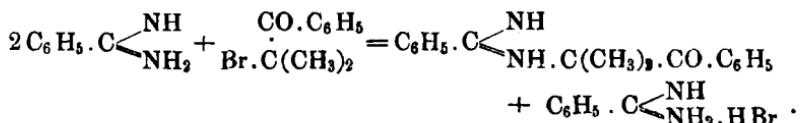


Auch andere Halogenketone und Amidine habe ich schon zu dieser Reaction verwendet und werde bald eingehend über diese Untersuchungen berichten.

Wie ich oben andeutete, gelang es mir nicht, aus  $\alpha$ -Bromisobutyrophonen mit Amidinen Imidazole zu erhalten.

**Einwirkung von  $\alpha$ -Bromisobutyrophonen auf Benzamidin.**

Wie bei den vorhergehenden Condensationen, nahm ich auch hier 1 Mol.-Gew. des Ketons (5 g) und 2 Mol.-Gew. Benzamidin (7 g) in Arbeit. Die Chloroformlösung liess ich 3 Stunden am Rückflusskühler kochen. Nach dem Verdunsten des Chloroforms und nach dem Auswaschen des bromwasserstoffsauren Benzamidins wurde der gelbe Rückstand aus verdünntem Alkohol unkristallisiert.



Das entstandene substituierte Benzamidin löst sich in Alkohol und Benzol, ist unlöslich in Wasser und schmilzt bei 175°.

0.1256 g Sbst.: 0.3608 g CO<sub>2</sub>, 0.1256 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O. Ber. C 77.14, H 7.14.

Gef. » 77.69, » 6.82.

Die Bildung eines Hydrazones bewies die Anwesenheit der Carbonylgruppe.!

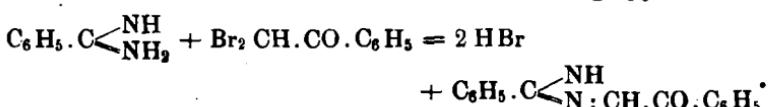
Das Phenylhydrazon des Benzamidino-Isobutyrophenons bildet sich bei längerem Erhitzen von Phenylhydrazin mit Benzamidino-Isobutyrophenon. Aus Alkohol kristallisiert das Hydrazon in gelben Nadeln, die bei 110° schmelzen.

0.1259 g Sbst.: 0.3564 g CO<sub>2</sub>, 0.0799 g H<sub>2</sub>O.}

C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>. Ber. C 77.52, H 6.74.

Gef. » 77.20, » 7.05.

Im Anschluss hieran habe ich die Einwirkung von Dibromacetophenon (Br<sub>2</sub>CH.CO.C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) auf Benzamidin untersucht. Nie erhielt ich ein Imidazolderivat, sondern die beiden Bromatome traten mit den beiden Wasserstoffatomen der Amidogruppe aus.



Das Phenacal<sup>1)</sup>-Benzamidin schmilzt bei 224° und kristallisiert aus Alkohol in weißen Nadeln.

<sup>1)</sup> Den zweiwertigen Rest C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.CO.CH: nenne ich »Phenacal«, analog dem Phenacyl C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.CO.CH<sub>2</sub>.

0.1500 g Sbst.: 0.4170 g CO<sub>2</sub>, 0.0660 g H<sub>2</sub>O. — 0.1508 g Sbst.: 15.3 ccm N (18°, 764 mm).

C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O. Ber. C 76.27, H 5.09, N 11.86.  
Gef. » 75.81, » 4.90, » 12.04.

Ferner habe ich die Einwirkung von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Bromaldehyden und verwandten Verbindungen (Mucobromsäure) auf Amidine studirt. Die Resultate dieser Arbeiten werde ich in Kürze eingehend mittheilen.

Rostock, den 27. Februar 1901.

B e r i c h t i g u n g e n.

Jahrgg. 33, Heft 18, S. 3467, Z. 2 v. o. lies »Pikrat« statt »Derivat«.  
» 33, » 19, » 3739, » 3 v. u. » »HNCO« » »CN.OH«.  
» 34, » 2, » 293, » 11 v. u. » »1784« » »1684«.