

cumarin über. Es konnte nicht fest erhalten werden, ist in Soda-lösung unlöslich und wird durch Erwärmung mit Natronlauge zu Mercapto-hydrozimtsäure aufgespalten.

0.1671 g Sbst.: 0.3620 g CO₂, 0.0875 g H₂O.

C₉H₁₀O₂S. Ber. C 59.3, H 5.53.

Gef. » 59.1, » 5.86.

244. O. Gerngross:
Über die Benzoylierung von Imidazol-Derivaten.

(Eingegangen am 28. April 1913.)

Es ist bekannt, daß Acidylgruppen nur schwierig in den Imidazolring einzuführen sind¹⁾ und so ist das Imidazol selber und, wie es scheint, nicht ein einziges seiner zahlreichen Homologen bisher acyliert worden.

Bei der im Folgenden mitgeteilten Arbeit benötigte ich das 1-Benzoyl-benzimidazol als Ausgangsmaterial. Bei der Darstellung dieser Verbindung nach dem von E. Bamberger und B. Berlé angegebenen Verfahren²⁾ zeigte es sich nun, daß dieses nur sehr geringe Ausbeuten und kein reines Material³⁾ liefert. Da die Benzoylierung des Benzimidazols mittels Pyridin und Benzoylchlorid, die G. Heller und H. Kühn⁴⁾ anwendeten, bei den Imidazol-Derivaten selber, wie schon diese Forscher feststellten, versagt, suchte ich nach einer allgemeiner Anwendung fähigen Benzoylierungsmethode.

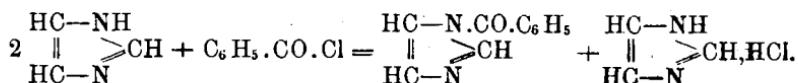
Ich fand sie in einem Verfahren, das z. B. L. Knorr⁵⁾ bei der Benzoylierung des Pyrazols und F. R. Japp und J. Moir⁶⁾ bei der des Amarins verwendet haben. Sie besteht darin, daß man 2 Moleküle des Imidazol-Derivates in ätherischer oder benzolischer Suspension oder Lösung mit einem Molekül Benzoylchlorid schüttelt. Dabei wird die bei der Benzoylierung frei werdende Salzsäure von der überschüssigen Imidazolbase aufgenommen und in ein im Lösungsmittel

¹⁾ v. Richter, Organische Chemie, II. Band, S. 794 [1913]; E. Bamberger, A. 273, 288 [1892]. Naphthimidazol läßt sich sowohl nach Schotten-Baumann als auch nach der Deningerschen Reaktion benzoylieren. O. Fischer, B. 34, 930 [1901]; G. Heller, B. 37, 3112 [1904].

²⁾ A. 273, 360 [1892]. ³⁾ Vergl. diese Arbeit S. 1913.

⁴⁾ B. 37, 3116 [1904]. ⁵⁾ B. 28, 716 [1895]. ⁶⁾ Soc. 77, 636 [1900].

unlösliches Chlorhydrat übergeführt, so daß die Acidylierung glatt und quantitativ verlaufen kann:



Der Überschuß an Imidazolbase kann in manchen Fällen auch durch die entsprechende Menge Pyridin ersetzt werden, dessen Chlorhydrat ebenfalls in Äther und Benzol unlöslich ist. Die Benzoylverbindungen des Imidazols und des Methylimidazols sind recht unbeständige Körper, die schon beim Liegen an der Luft unter Abspaltung des Benzoylrestes und Aufnahme von Wasser in die entsprechenden Benzoate übergehen.

Experimenteller Teil.

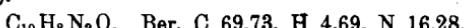
1-Benzoyl-imidazol.

3.4 g fein zerriebenes, sehr sorgfältig im Vakuum über Schwefelsäure und Paraffin getrocknetes Imidazol werden in 66 ccm über Natrium getrocknetem Benzol suspendiert und mit einer Lösung von 2.7 ccm frisch destilliertem Benzoylchlorid in 81 ccm trocknem Benzol versetzt. Die Mischung, in welcher die Ausscheidung von salzaurem Imidazol sogleich beginnt, wird einen Tag auf der Maschine geschüttelt. Bei all diesen Operationen wie auch bei den folgenden muß für möglichst vollständigen Ausschluß von Feuchtigkeit gesorgt werden. Man filtriert rasch die Benzollösung vom Chlorhydrat der Base ab, und zwar direkt in einen Fraktionierkolben mit eingeschliffenem, abnehmbaren Aufsatz (Helmkolben)¹⁾ und dampft bei etwa 27° längere Zeit unter vermindertem Druck das Benzol möglichst vollständig ab.

Nun verschließt man das Kölbchen sehr sorgfältig und bewahrt es einige Tage in einer guten Kältemischung auf. Dabei erstarrt sein farbloser, sirupöser Inhalt nach und nach zu einer weißen, aus krystallinischen Knollen bestehenden Masse. Um sie vollständig von Benzol zu befreien, trocknet man das Kölbchen samt Inhalt bei niederer Temperatur einige Zeit im Vakuum-Exsiccator über Schwefelsäure und Paraffin.

Für die Analyse wurde die Substanz aus kochendem Ligroin vom Sdp. 90° umkrystallisiert, die Krystallisation im Freien bei Winterkälte abgesaugt, mit Petroläther gewaschen und im Vakuum bei Temperaturen von etwa 0—10° über Schwefelsäure und Paraffin längere Zeit getrocknet.

0.1721 g Sbst.: 0.4397 g CO₂, 0.0722 g H₂O. — 0.1255 g Sbst.: 17 ccm N (18°, 759 mm).



Ber. C 69.73, H 4.69, N 16.28.

Gef. » 69.68, » 4.69, » 16.21.

¹⁾ Diese wohl in verschiedenen Laboratorien im Gebrauch befindlichen Kölbchen (R. Willstätter, A. 371, 19 [1909], verwendet z. B. ähnliche bei der Bestimmung der Phytol-Zahl) bewähren sich vorzüglich, wenn es sich um die Gewinnung von Eindampfrückständen bei Vakuumdestillationen handelt.

Sie schmilzt bei 19—20° zu einer klaren Flüssigkeit, die beim Abkühlen krystallinisch erstarrt. In heißem Petroläther oder in Ligroin ist sie in der Wärme leicht, in der Kälte schwer löslich, und sie krystallisiert aus diesen Mitteln in Gestalt von Nadeln aus. In Äther und Benzol ist sie leicht löslich.

Beim Liegen an der Luft verwandelt sich die Verbindung, besonders wenn sie in nicht krystallinischem Zustande ist, rasch unter Aufnahme von 1 Mol. Wasser in das Imidazol-benzoat¹⁾, das in glasglänzenden, 6- und 4-seitigen Platten vom Schmp. 99 $\frac{1}{2}$,° kry stallisiert. Es ist dies ein Zeichen, wie außerordentlich locker die Benzoylgruppe im 1-Benzoyl-imidazol am Stickstoff haftet.

Für die Analyse wurde das Imidazolbenzoat mit kaltem Benzol gewaschen und im Vakuum zur Konstanz getrocknet.

0.1626 g Sbst.: 21.5 ccm N (25°, 760 mm).

$C_{10}H_{10}N_2O_2$. Ber. N 14.74. Gef. N 14.85.

1-Benzoyl-4(5)-methyl-imidazol.

3.2 g zur Konstanz im Vakuum über Schwefelsäure getrocknetes 4(5)-Methyl-imidazol werden in der etwa 20-fachen Menge getrocknetem Benzol gelöst und mit einer Lösung von 2.2 ccm frisch destilliertem Benzoylchlorid in der etwa 40-fachen Menge trocknem Benzol vereint. Die Mischung wird in der gleichen Weise wie bei der Darstellung des 1-Benzylimidazols behandelt.

Beim Abkühlen erstarrt der Destillationsrückstand im Fraktionierkölbchen nach kurzer Zeit. Für die Analyse wurde die Substanz aus kochendem Petroläther umkrystallisiert und längere Zeit im Vakuum über Schwefelsäure und Paraffin aufbewahrt. Dabei nimmt sie beständig ab, ohne zur Gewichtskonstanz zu gelangen und ohne den Schmelzpunkt zu ändern.

0.1153 g Sbst.: 0.3000 g CO_2 , 0.0562 g H_2O . — 0.1371 g Sbst.: 17.4 ccm N (17°, 767 mm).

$C_{11}H_{10}ON_2$. Ber. C 71.09, H 5.42, N 15.06.
Gef. • 71.09, » 5.46, • 14.90.

Sie schmilzt bei 54—55° zu einer klaren Flüssigkeit, die beim Abkühlen zu Garben von Nadeln erstarrt. Sie ist in Alkohol, Benzol, Aceton und Äther spielend leicht löslich. In warmem Ligroin und Petroläther ist sie leicht löslich und krystallisiert daraus in Gestalt von Nadeln aus. Beim Versetzen der alkoholischen Lösung mit Wasser wird sie anfangs ölig gefällt; beim Impfen und Kühlen mit Eis erstarrt das Öl zu unverändertem Benzoyl-methyl-imidazol. Beim Versetzen einer alkoholischen Lösung mit Silbernitrat und darauffolgendem Zusatz von Ammoniak wird ein in Nadeln krystallisierender

¹⁾ G. Heller und A. Kühn, B. 37, 3115 [1904].

Niederschlag gefällt. Die Benzoylverbindung kann, ohne den Schmelzpunkt zu ändern, einen Tag unter Wasser aufbewahrt werden. Bei längerem Liegen an der Luft geht sie jedoch unter Aufnahme von Wasser und Abspaltung des Benzoylrestes in 4(5)-Methyl-imidazol-benzoat vom Schmp. 92—93° über. Dieses Salz ist in Wasser leicht löslich und krystallisiert aus einer warmen Benzollösung beim Abkühlen in Gestalt zarter, glänzender Plättchen aus.

0.1467 g Sbst.: 17.3 ccm N (16.5°, 760 mm).

$C_{11}H_{12}O_2N_2$. Ber. N 13.72. Gef. N 13.68.

1-Benzoyl-4,5-dimethyl-imidazol.

0.96 g 4,5-Dimethyl-imidazol werden in 8 ccm trocknem Benzol gelöst, mit 0.58 ccm frisch destilliertem Benzoylchlorid in 6 ccm trocknem Benzol versetzt und, wie beschrieben, weiter verarbeitet.

Für die Analyse wurde das 1-Benzoyl-4,5-dimethyl-imidazol aus heißem Ligroin vom Sdp. 90° umkrystallisiert, in Gestalt hübscher, glänzender 6-seitiger Platten gewonnen und im Vakuum über Schwefelsäure zur Konstanz getrocknet.

0.1562 g Sbst.: 0.4117 g CO_2 , 0.0828 g H_2O . — 0.1512 g Sbst.: 18.6 ccm N (24°, 761 mm).

$C_{12}H_{12}ON_2$. Ber. C 71.97, H 6.04, N 14.01.

Gef. ▶ 71.88, ▪ 5.93, ▪ 13.90.

Die Substanz schmilzt bei 74—75°. Beim Liegen an der Luft nimmt ihr Schmelzpunkt ab; sie ist also nicht beständig. Sie ist in Äther, Benzol, Alkohol, Aceton sehr leicht, in Ligroin in der Wärme leicht, in der Kälte schwer, in Petroläther noch etwas schwerer löslich. Aus der alkoholischen Lösung wird sie durch Zusatz von Wasser unverändert wieder ausgefällt.

1-Benzoyl-4(5)-methyl-imidazol-5(4)-carbonsäure-äthylester.

1 g fein gepulverter, gut getrockneter 4(5)-Methyl-imidazol-5(4)-carbonsäureäthylester¹) wird in 25 ccm trocknem Benzol suspendiert und mit 0.37 ccm frisch destilliertem Benzoylchlorid in 15 ccm trocknem Benzol versetzt und die Mischung 3 Tage lang auf der Maschine geschüttelt. Aus der Benzollösung gewinnt man in der schon angegebenen Weise die neue Benzoyl-Verbindung, die sich bei längerem Stehen in Gestalt von eisblumenartigen Nadeln im Fraktionierkölbchen abscheidet.

Um ein analysenreines Produkt zu erhalten, kocht man den Inhalt des Kölbchens mit 100 ccm Petroläther aus und filtriert. Im Filtrat scheidet sich die Substanz in Gestalt von feinen Nadeln aus, die für die Analyse längere Zeit im Vakuum über Schwefelsäure und Paraffin getrocknet werden.

¹) O. Gerngross, B. 45, 524 [1912].

0.1700 g Sbst.: 0.4042 g CO₂, 0.0844 g H₂O. — 0.1575 g Sbst.: 15.1 ccm N (20°, 747 mm).

C₁₄H₁₄N₂O₂. Ber. C 65.11, H 5.47, N 10.86.
Gef. » 64.85, » 5.56, » 10.82.

Die so getrocknete Verbindung hat den Schmp. 43—45°; sie ist in Benzol, Äther, Aceton und Essigester spielend leicht, in warmem Ligroin und Petroläther leicht, in kaltem Ligroin und Petroläther schwer löslich.

1-Benzoyl-benzimidazol.

20 g Benzimidazol werden in 200 ccm Benzol verteilt und mit 9.8 ccm Benzoylchlorid in 70 ccm Benzol unter leichter Kühlung versetzt. Nachdem man den entstehenden dicken Krystallbrei mit 100 ccm Benzol verdünnt hat, schüttelt man die Mischung über Nacht auf der Maschine, filtriert vom salzsäuren Benzimidazol ab, kocht den Niederschlag 2-mal mit 200 ccm Benzol aus, verdampft die vereinigten Filtrate unter verminderter Druck und kry stallisiert das Benzoyl-benzimidazol aus der 24-fachen Menge Ligroin vom Sdp. 90° um. So erhält man 17 g analysenreines Produkt, das im Vakuum über Schwefelsäure zur Konstanz getrocknet wird.

0.1551 g Sbst.: 17 ccm N (24°, 762 mm).

C₁₄H₁₀ON₂. Ber. N 12.61. Gef. N 12.40.

Das bei diesem Verfahren entstehende salzsäure Benzimidazol kann in quantitativer Ausbeute durch Lösen in Wasser und Versetzen mit Ammoniak in Benzimidazol übergeführt werden, das somit der Reaktion nicht verloren geht.

Um jedoch die Entstehung des Benzimidazol-chlorhydrates zu umgehen, kann man in folgender Weise ein Mol. Benzimidazol durch Pyridin ersetzen.

1 g Benzimidazol und 0.68 ccm Pyridin werden in 7 ccm trocknem Äther gelöst und mit 0.98 ccm Benzoylchlorid in 15 ccm Äther versetzt. Man filtriert rasch vom salzsäuren Pyridin ab, dampft im Vakuum ein und kry stallisiert 2-mal aus Ligroin um. Ausbeute 1.6 g.

Das Benzoyl-benzimidazol schmilzt zwischen 93° und 94° zu einer klaren Flüssigkeit. Aus wenig absolutem Alkohol lässt es sich unverändert umkristallisieren. Durch andauerndes Kochen mit gewöhnlichem Alkohol wird der Benzoylrest abgespalten und Benzimidazol zurückgebildet. Eine Aufspaltung des Ringes wie beim Benzoylamarin¹⁾ findet also nicht statt. Die Verbindung wird durch Kalilauge unter Hydrolyse klar gelöst. Der Niederschlag, der durch die Einwirkung von Kalilauge auf 1-Benzoyl-benzimidazol entsteht, das nach der

¹⁾ F. R. Japp und J. Moir, Soc. **77**, 633 [1900].

Methode von Bamberger und Berlé¹⁾ dargestellt worden ist, stammt von einer Verunreinigung durch das Äthylalkoholat von 1.3-Dibenzoyl-benzimidazolol²⁾ her. Durch Sodalösung wird Benzoyl-benzimidazol auch bei tagelanger Einwirkung nicht wesentlich verändert.

Das Benzoat der Verbindung, das aus einer ätherischen Lösung durch Mischen der Komponenten gewonnen wird, krystallisiert in klaren Prismen und schmilzt bei 100°.

0.1314 g Sbst.: 9.2 ccm N (18°, 760 mm).

$C_{21}H_{16}O_3N_2$. Ber. N 8.14. Gef. N 8.11.

Acetylierung von Benzimidazol.

Das 1-Acetyl-benzimidazol, das kürzlich auf anderem Wege von A. Bistrzycki und G. Przeworski³⁾ gewonnen worden ist, lässt sich auch in bequemer Weise nach der bei der Darstellung der Benzoylverbindung angewendeten Methode herstellen.

2 g Benzimidazol, die in 14 ccm Benzol suspendiert sind, werden mit $\frac{1}{2}$ Mol. = 0.67 ccm Acetylchlorid in 4 ccm Benzol versetzt, die Aufschwemmung mit 10 ccm Benzol verdünnt und wie bei der Benzoylverbindung angegeben, weiter verarbeitet. Nach dem Umkrystallisieren aus Benzol-Ligroin erhält man 1.1 g der bei 113—114° schmelzenden Acetylverbindung.

0.1259 g Sbst.: 0.3109 g CO_2 , 0.0565 g H_2O .

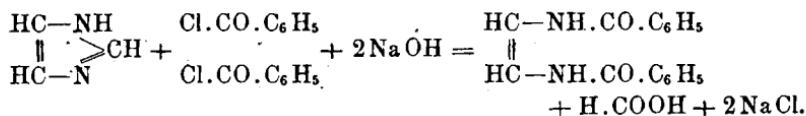
$C_9H_8ON_2$. Ber. C 67.50, H 5.00.

Gef. » 67.35, • 5.02.

245. O. Gerngross: Über den Reaktionsmechanismus bei der Aufspaltung von Imidazol-Derivaten durch Benzoylchlorid und Alkali.

(Eingegangen am 28. April 1913.)

Läßt man auf Imidazol und Benzimidazol und deren in der Imido-gruppe nicht substituierte Homologe Benzoylchlorid und Natron- oder Kalilauge einwirken, so wird das sonst gegen Alkali selbst in der Hitze beständige Ringsystem schon bei 0° unter Bildung einer Fett-säure und eines diberzoylierten Diamins aufgespalten, z. B.:



¹⁾ A. 273, 362 [1892].

²⁾ Vergl. die folgende Arbeit S. 1921.

³⁾ B. 45, 3490 [1912].