

nat, dampft die Chloroformlösung nach Trocknen ab und kristallisiert den Rückstand aus Äthanol um. Ausb. 5.2 g farblose Nadeln.

$C_{14}H_{15}NO_2$ (229.2) Ber. C 73.34 H 6.59 N 6.11 Gef. C 73.46 H 6.69 N 6.19

3-[α -Acetamino-äthyl]-*p*-kresol: 3.3 g (0.03 Mol) *p*-Kresol werden mit 5.2 g (0.036 Mol) Bisacetamid und 2.3 g (0.015 Mol) $POCl_3$ in 15 ccm Benzol 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht und mit Wasser, dann mit Hydrogencarbonat versetzt. Die Benzol-Schicht wird getrocknet, eingeengt und der Rückstand aus Äther/Petroläther umkristallisiert. Ausb. 5.5 g.

$C_{11}H_{15}NO_2$ (193.2) Ber. C 68.37 H 7.82 N 7.25 Gef. C 67.93 H 7.87 N 7.38

HEINZ A. STAAB und KURT WENDEL

Synthesen und Umsetzungen von Imidazoliden aromatischer Sulfonsäuren

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Heidelberg

(Eingegangen am 5. August 1960)

*Herrn Professor Dr. Richard Kuhn zur Vollendung seines 60. Lebensjahres
gewidmet*

Imidazolide aromatischer Sulfonsäuren lassen sich mit nahezu quantitativen Ausbeuten aus freien Sulfonsäuren und *N,N'*-Carbonyl-di-imidazol oder aus Sulfonsäurechloriden und Imidazol erhalten. Die Aminolyse der Imidazolide führt in glatter Reaktion zu Sulfonamiden. Bei der Alkoholyse der Imidazolide wurde eine Reaktionsbeschleunigung durch katalytische Mengen Alkoholat oder Imidazol-natrium beobachtet, in deren Gegenwart die Umsetzung zu Sulfonsäureestern schon bei Raumtemperatur in wenigen Minuten beendet ist. — Äther vom Typ des Dibenzyl- und Dicinnamyläthers werden in guten Ausbeuten erhalten, indem man bei Raumtemperatur *p*-Toluolsulfonsäure-imidazolid im Mol.-Verhältnis 1:2 auf das betreffende Alkoholat einwirken läßt. — Die Umsetzung von Alkoholaten mit Sulfonsäure-imidazoliden läßt sich unter geeigneten Bedingungen auch zur *N*-Alkylierung des Imidazols verwenden.

In früheren Arbeiten¹⁾ wurde über die Darstellung von Carbonsäure-imidazoliden und ihre Anwendung als Acylierungsmittel in der organischen Chemie berichtet. Es lag nahe, diese Reaktionen, die inzwischen auch mit Erfolg auf Phosphorsäuren übertragen wurden²⁾, in der Sulfonsäurereihe zu untersuchen.

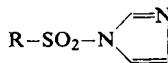
DARSTELLUNG VON SULFONSÄURE-IMIDAZOLIDEN

Imidazolide aromatischer Sulfonsäuren (I) wurden durch Umsetzung der entsprechenden Sulfonsäurechloride mit Imidazol im Mol.-Verhältnis 1:2 in wasser-

¹⁾ H. A. STAAB, Chem. Ber. **89**, 1927 [1956], und folgende Arbeiten.

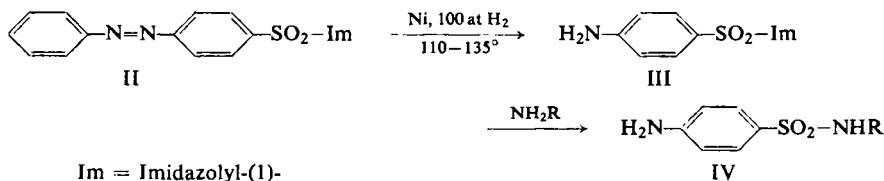
²⁾ H. A. STAAB, H. SCHALLER und F. CRAMER, Angew. Chem. **71**, 736 [1959].

freiem Tetrahydrofuran in praktisch quantitativer Ausbeute erhalten. Bei dieser Reaktion bindet das zweite Mol. Imidazol den auftretenden Chlorwasserstoff zu Imidazol-hydrochlorid, das in Tetrahydrofuran unlöslich ist und aus der Reaktionslösung ausfällt.



Benzolsulfonsäure-imidazolid und *p*-Toluolsulfonsäure-imidazolid sind gut kristallisierte farblose Verbindungen, die in Tetrahydrofuran, Benzol, Aceton, Dimethylformamid und Alkohol gut, in Äther weniger gut und in Benzin und Cyclohexan sowie in Wasser schwer löslich sind.

Wegen seines pharmakologischen Interesses wurde auch das Sulfanilsäure-imidazolid (III) dargestellt, das wegen der Unzugänglichkeit des entsprechenden Säurechlorids durch Hydrierung aus Azobenzol-sulfonsäure-(4)-imidazolid (II; aus Azobenzol-sulfonsäure-(4)-chlorid in 98% Ausbeute) erhalten wurde. Azobenzol-sulfonsäure-(4)-imidazolid läßt sich allerdings bei Raumtemperatur und normalem H₂-Druck mit Raney-Nickel nur bis zum Hydrazobenzol-sulfonsäure-(4)-imidazolid hydrieren, welches sich in ätherischer Lösung durch kurzdauerndes Schütteln mit Br₂/Natronlauge nahezu quantitativ wieder in das Azobenzol-sulfonsäure-(4)-imidazolid zurückverwandeln läßt. Im Druckautoklaven bei 100 at H₂ und einer Temperatur von 110 bis 135° ließ sich aber aus II das Sulfanilsäure-imidazolid erhalten³⁾. Seine weiter unten beschriebene Aminolyse bietet die Möglichkeit, unmittelbar zu den freien Sulfanilsäureamiden (IV) zu kommen, während die üblichen Verfahren zur Darstellung der pharmakologisch wichtigen Sulfanilsäureamide primär zu den *N*-acetylierten Verbindungen führen, deren Entacetylierung angeschlossen werden muß.



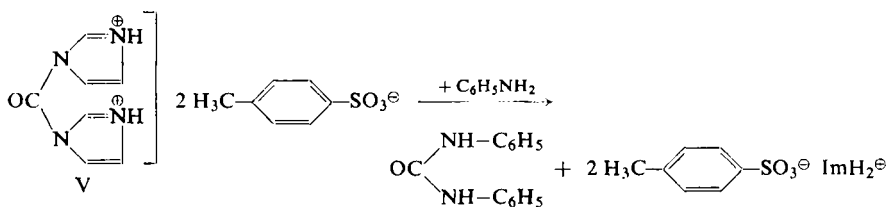
Da die Darstellung der Carbonsäure-imidazolide aus den freien Carbonsäuren und *N,N'*-Carbonyl-di-imidazol⁴⁾ in indifferenten Lösungsmitteln wie Tetrahydrofuran oder Benzol schon bei Raumtemperatur innerhalb weniger Minuten praktisch quantitativ verläuft, wurde versucht, diese bequeme Methode der Imidazolid-Darstellung auch in die Sulfonsäurereihe zu übertragen. Es zeigte sich dabei, daß es hier im Gegensatz zu der entsprechenden Reaktion der Carbonsäuren erforderlich ist, auf 1 Mol. *N,N'*-Carbonyl-di-imidazol 2 Moll. Sulfonsäure einzusetzen, da infolge der größeren Säurestärke der Sulfonsäuren die Hälfte der eingesetzten Sulfonsäure durch Salz-bildung mit dem bei der Umsetzung entstehenden Imidazol für die Reaktion mit *N,N'*-Carbonyl-di-imidazol verlorengeht. Beim Zusammengeben von Sulfonsäure und *N,N'*-Carbonyl-di-imidazol (2:1) in wasserfreiem Tetrahydrofuran tritt eine neue Schwierigkeit durch die praktisch quantitative Ausfällung feinteiliger Niederschläge

³⁾ Versuche zur Darstellung des Sulfanilsäure-imidazolids aus Nitrobenzol-sulfonsäure-(4)-imidazolid und Azobenzol-disulfonsäure-(4,4')-diimidazolid sind im Gange.

⁴⁾ H. A. STAAB, Liebigs Ann. Chem. **609**, 75 [1957].

auf, die auf Grund der unten angegebenen Argumente als di-sulfonsaure Salze des *N,N'*-Carbonyl-di-imidazols identifiziert wurden. Bei der Umsetzung mit Benzol-sulfonsäure zersetzt sich dieses ausgefallene Salz bei kurzem Erhitzen des Reaktionsansatzes unter CO_2 -Entwicklung, wobei neben dem sich ausscheidenden Imidazoliumsalz der Benzolsulfonsäure das Benzolsulfonsäure-imidazolid in 92% Ausbeute entsteht. Dagegen war bei der entsprechenden Umsetzung mit *p*-Toluolsulfonsäure eine Weiterreaktion des ausgefallenen *p*-toluolsulfonsauren *N,N'*-Carbonyl-di-imidazols (V) auch beim Erhitzen — wie an der trägen CO_2 -Entwicklung und an dem Ergebnis der Aufarbeitung der Reaktionsansätze zu erkennen war — nur äußerst langsam zu erreichen. Läßt man aber eine Lösung von 1 Mol. *N,N'*-Carbonyl-di-imidazol unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit langsam in eine siedende Lösung von 2 Moll. *p*-Toluolsulfonsäure in wasserfreiem Tetrahydrofuran eintropfen, so läßt sich *p*-Toluolsulfonsäure-imidazolid in 79% Ausbeute isolieren. Auch hier fällt zwar V zunächst aus; es ist jedoch bis zum Ende der Reaktion in der Reaktionslösung ein Überschuß von Sulfonsäure vorhanden, die sich mit dem Salz unter CO_2 -Entwicklung schnell zu *p*-Toluolsulfonsäure-imidazolid umsetzt.

Daß es sich bei den im Laufe dieser Umsetzungen auftretenden feinteiligen Niederschlägen in der Tat um die di-sulfonsauren Salze des *N,N'*-Carbonyl-di-imidazols handelt, wurde auf folgende Weise bewiesen: Gibt man in wasserfreiem Tetrahydrofuran *N,N'*-Carbonyl-di-imidazol und *p*-Toluolsulfonsäure im Mol.-Verhältnis 1:2 zusammen und saugt den Niederschlag ab, so läßt sich im Filtrat keine Sulfonsäure mehr nachweisen. Versetzt man bei Raumtemperatur eine Aufschlämmung des Niederschlages in Tetrahydrofuran mit einem Überschuß von Anilin, so geht der Niederschlag in kurzer Zeit in Lösung, während sich gleichzeitig das krist. Imidazoliumsalz der *p*-Toluolsulfonsäure ausscheidet und aus dem Filtrat Diphenylharnstoff in 82% Ausbeute isoliert werden kann:



In guter Ausbeute (89% d. Th.) wurde *p*-Toluolsulfonsäure-imidazolid auch erhalten, als *p*-Toluolsulfonsäure und *N,N'*-Carbonyl-di-imidazol im Mol.-Verhältnis 2:1 ohne Lösungsmittel für einige Minuten im Ölbad (90°) zur Schmelze erhitzt wurden.

Die Versuche zur Darstellung des Sulfanilsäure-imidazolids aus Sulfanilsäure und *N,N'*-Carbonyl-di-imidazol führten dagegen — offenbar infolge der zwitterionischen Struktur der Sulfanilsäure — zu keinem Ergebnis.

HYDROLYSE DER SULFONSÄURE-IMIDAZOLIDE

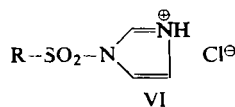
Eine genauere kinetische Untersuchung der neutralen, sauren und basischen Hydrolyse der Sulfonsäure-imidazolide mit der spektrometrischen Methode ist in Angriff genommen. Die Angabe der folgenden orientierenden Versuche mit Benzol-

sulfonsäure-imidazolid soll nur dazu dienen, den qualitativen Reaktivitätsunterschied zwischen den Imidazoliden und den normalen Sulfonsäure-amiden deutlich zu machen. Während die normalen Sulfonsäure-amide sehr stabile Verbindungen sind, zeichnen sich die Imidazole der Sulfonsäuren durch eine relativ große Reaktionsfähigkeit aus, deren Ursache der in früheren Arbeiten^{1,4,5)} ausführlicher diskutierte „Elektronen-sog“ des heterocyclischen Ringes ist.

Die Hydrolyse des Benzolsulfonsäure-imidazolids läßt sich verfolgen, indem man das bei der Spaltung entstehende benzolsulfonsaure Imidazol mit Natronlauge unter Verwendung von Phenolphthalein als Indikator titriert. Wie Vergleichstitrationen mit dem Salz ergaben, liegt dabei der relative Fehler im Bereich von 1 %. Die alkalische Hydrolyse des Imidazolids ist unter geeigneten Bedingungen — schnelle Titration in der Kälte — zu vernachlässigen.

Neutrale Hydrolyse: Eine Aufschlammung von Benzolsulfonsäure-imidazolid in reinem Wasser und eine Lösung in Tetrahydrofuran/Wasser (20:1) zeigten nach 40stdg. Aufbewahren bei Raumtemperatur keine nachweisbare Hydrolyse. Ließ man jedoch Benzolsulfonsäure-imidazolid in reinem Wasser unter Rückfluß kochen, so waren nach 2 Stdn. 63 % des eingesetzten Imidazolids hydrolysiert. Der Rest hatte sich zwar auch gelöst, schied sich jedoch beim Abkühlen als unverändertes Imidazolid wieder aus. Obgleich also die Sulfonsäure-imidazole sehr viel reaktionsfähiger sind als normale Sulfonamide, werden sie doch viel langsamer hydrolysiert als die Imidazole von Carbonsäuren^{1,5)}.

Saure Hydrolyse: Durch wäßrige Salzsäure (etwa 0.5 *n*) wird Benzolsulfonsäure-imidazolid in 60 Min. bei 22° zu 30 % und bei 50° zu 90 % hydrolysiert. Eingeleitet wird die saure Hydrolyse zweifellos durch Salzbildung am zweiten Ring-Stickstoffatom des Imidazolringes, die auch daran zu erkennen ist, daß die in Wasser unlöslichen Imidazole in verdünnten Mineralsäuren löslich sind und bei Neutralisation mit Alkali wieder ausfallen. Durch die Salzbildung (VI) wird durch die Elektronegativitätszunahme des Ring-Stickstoffs der an sich schon vorhandene Elektronensog des heterocyclischen Ringes noch verstärkt, so daß die heterolytische Dissoziation der S—N-Bindung weiter erleichtert wird. — Bei den normalen Sulfonamiden wird die Hydrolyse nach O. HINSBERG⁶⁾ dadurch erreicht, daß man das Sulfonamid im Einschlußrohr mit konz. Salzsäure auf 150—170° erhitzt. Für eine Reihe substituierter Benzolsulfonsäure-anilide wird ein 10- bis 36stdg. Kochen mit 25-proz. Salzsäure als erfolgreiches Spaltungsverfahren angegeben⁷⁾. Im Vergleich dazu ist die enorme Erleichterung der sauren Hydrolyse bei den Sulfonsäure-imidazoliden offensichtlich.



Alkalische Hydrolyse: Noch deutlicher ist der Reaktivitätsunterschied zwischen normalen Sulfonamiden und den Sulfonsäure-imidazoliden bei der alkalischen Hydrolyse. Während z. B. Benzolsulfonsäure-anilid selbst durch Einwirken 80-proz. Natrium-

⁵⁾ H. A. STAAB, W. OTTING und A. UEBERLE, Z. Elektrochem., Ber. Bunsenges. physik. Chem. **61**, 1000 [1957].

⁶⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. **23**, 2962 [1890].

⁷⁾ R. S. SCHREIBER und R. L. SHRINER, J. Amer. chem. Soc. **56**, 1618 [1934].

hydroxyds bei 250° nicht angegriffen wird⁸⁾, ist das Benzolsulfonsäure-imidazolid schon nach 1stdg. Stehenlassen bei Raumtemperatur in Aceton/Wasser/1 *n* NaOH (3:2:1) praktisch vollständig hydrolysiert. Erhitzt man die alkalische Aceton/Wasser-Lösung des Sulfonsäure-imidazolids zum Sieden, so ist schon nach 2 Min. eine quantitative Hydrolyse erreicht. Auch in 0.5 *n* NaOH ist — ohne Aceton als Lösungsvermittler — nach 1/2stdg. Kochen das eingesetzte Benzolsulfonsäure-imidazolid quantitativ hydrolytisch gespalten worden.

AMINOLYSE DER SULFONSÄURE-IMIDAZOLIDE ZU SULFONAMIDEN

Während die Carbonsäure-imidazolide schon bei Raumtemperatur sehr schnell aminolysiert werden¹⁾, ist eine Aminolyse der Sulfonsäure-imidazolide selbst mit überschüssigem Amin und durch längeres Kochen in niedrigsiedenden Lösungsmitteln wie Benzol oder Tetrahydrofuran nicht zu erreichen. Ließ man jedoch Benzol- und *p*-Toluolsulfonsäure-imidazolid mit Benzylamin ohne Lösungsmittel 4 Stdn. bei 100° reagieren, so wurden Benzolsulfonsäure-benzylamid in 92% d. Th. und *p*-Toluolsulfonsäure-benzylamid in 94.5% d. Th. erhalten. Setzt man das schwächer nucleophile Anilin unter den gleichen Reaktionsbedingungen mit Sulfonsäure-imidazoliden um, so werden wesentlich schlechtere Ausbeuten erhalten. Erhöht man jedoch die Reaktionstemperatur auf 145°, so werden auch die Sulfonsäure-anilide nach einer Reaktionszeit von 4 Stdn. mit mehr als 90% Ausbeute erhalten. Auch bei der Aminolyse des Sulfanilsäure-imidazolids sind verschärfte Reaktionsbedingungen erforderlich, da das Sulfanilsäure-imidazolid wegen des +E-Effektes der Aminogruppe eine deutlich geringere Reaktionsfähigkeit zeigt als etwa das Benzolsulfonsäure-imidazolid: Bei 120° konnte nach 4 Stdn. das Anilid nur in 18.5% d. Th. isoliert werden; durch 4stdg. Erhitzen mit Anilin im evakuierten Einschmelzrohr auf 160° wurde aber auch hier das Anilid in 96-proz. Ausbeute erhalten. Das Benzylamid der Sulfanilsäure entstand durch 4stdg. Erhitzen auf 120° in 72% Ausbeute.

Zur Darstellung von Sulfonamiden aus den freien Sulfonsäuren nach der Imidazolid-Methode ist es nicht erforderlich, das Imidazolid zu isolieren, sondern man kann in einem praktisch einstufigen Verfahren arbeiten: Man läßt zunächst die Sulfonsäure mit *N,N'*-Carbonyl-di-imidazol in der Schmelze zum Imidazolid reagieren und setzt dieses dann nach Abtrennung des Imidazoliumsalzes der Sulfonsäure ohne weitere Reinigung mit dem Amin um. Als Beispiel für dieses vereinfachte Verfahren ist im Versuchsteil die Synthese von *p*-Toluolsulfonsäure-benzylamid beschrieben, die zu einer Ausbeute von 83% d. Th., bez. auf die eingesetzte *p*-Toluolsulfonsäure, führt.

ALKOHOLYSE DER SULFONSÄURE-IMIDAZOLIDE ZU SULFONSÄUREESTERN

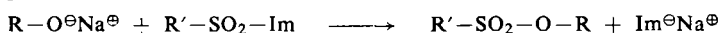
Der Vergleich der Reaktionsbedingungen für die Hydrolyse und Aminolyse der Sulfonsäure-imidazolide mit denen der entsprechenden Umsetzungen der Carbonsäure-imidazolide ließ von vornherein für die Alkoholyse der Sulfonsäure-imidazolide keine guten Ergebnisse erwarten. In Übereinstimmung damit konnte z. B. nach 3stdg. Erhitzen von *p*-Toluolsulfonsäure-imidazolid mit überschüssigem Cyclohexanol im Einschmelzrohr auf 95° nur eine Ausbeute von 1% d. Th. des Sulfonsäure-cyclo-

⁸⁾ R. S. SCHREIBER und R. L. SHRINER, J. Amer. chem. Soc. 56, 114 [1934].

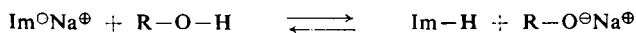
hexylesters erzielt werden. Bei 4 stdg. Kochen einer Lösung von *p*-Toluolsulfonsäure-imidazolid in Äthanol konnten nur 5% d. Th. des Esters erhalten werden.

Im Gegensatz dazu verläuft die Umsetzung der Sulfonsäure-imidazolide mit Phenolen in der Schmelze bei 100° innerhalb von 4 Stdn. praktisch quantitativ. Dies ist offenbar darauf zurückzuführen, daß Phenole mit den Sulfonsäure-imidazoliden in der Schmelze Salze bilden, wodurch einerseits — wie oben ausgeführt wurde — die S—N-Bindung einer heterolytischen Dissoziation leichter zugänglich wird, während andererseits der nucleophile Angriff durch das stärker nucleophile Phenolation erfolgen kann.

Mit den stark nucleophilen Alkoholationen reagieren Sulfonsäure-imidazolide schon bei Raumtemperatur in stark exothermer Reaktion innerhalb weniger Minuten zu Sulfonsäureestern, die bei guter Kühlung des Reaktionsansatzes in guten Ausbeuten erhalten werden können. Bei dieser Reaktion entsteht nach der Reaktionsgleichung



Imidazol-natrium. Von hier aus kamen wir zu folgender Überlegung, die sich als sehr fruchtbar erwies: Da die Acidität des Imidazols (pK_A 14.5) etwa von gleicher Größenordnung ist wie die Acidität der Alkohole, sollte zwischen Imidazol-natrium und Alkoholen ein Gleichgewicht der nachstehenden Art existieren:



In diesem Fall würden katalytische Mengen Alkoholat ausreichen, um den Alkohol über das Alkoholation abzureagieren zu lassen, da das entstehende Imidazol-natrium ständig Alkoholat nachliefert, solange dieses durch die Umsetzung mit dem Sulfonsäure-imidazolid zum Sulfonsäureester dem obigen Gleichgewicht entzogen wird.

Tatsächlich setzt sich *p*-Toluolsulfonsäure-imidazolid mit Äthanol nach Zugabe von 0.05 Äquivv. Alkoholat schon bei Raumtemperatur in exothermer Reaktion um, und man erhält nach 30 Min. den *p*-Toluolsulfonsäureester in ausgezeichneter Ausbeute. Entsprechend der Annahme des obigen Gleichgewichtes beobachtet man den gleichen katalytischen Effekt, wenn man dem Reaktionsansatz an Stelle des Alkoholats Imidazol-natrium zufügt. Dieses wird in sehr einfacher Weise erhalten, indem man metallisches Natrium unter Feuchtigkeitsausschluß zu einer Lösung von Imidazol in Tetrahydrofuran gibt, in der es sich unter H_2 -Entwicklung auflöst.

Da Alkoholationen, ihrem stärker nucleophilen Charakter entsprechend, rascher mit Sulfonsäure-imidazoliden reagieren als Hydroxylionen, ist es möglich, die Umsetzung der Sulfonsäure-imidazolide zu Sulfonsäureestern — wie im Versuchsteil im einzelnen gezeigt wird — mit befriedigenden Ausbeuten auch in Gegenwart wäßriger Natronlauge vorzunehmen. Die geringe Gleichgewichtskonzentration an Alkoholat neben Alkohol und Natronlauge reicht offenbar aus, um das Imidazolid rascher in den Ester zu überführen, als eine alkalische Hydrolyse möglich ist. Diese Beobachtung scheint uns im Zusammenhang mit der Frage, ob Imidazolide von Farbstoff-sulfonsäuren als Reaktionsfarbstoffe Verwendung finden könnten, von Interesse zu sein. Über diese Frage sind weitere Untersuchungen im Gange, bei denen

uns das oben erwähnte Azobenzol-sulfonsäure-(4)-imidazolid als Farbstoffmodell dient; diese Verbindung läßt sich nach dem katalytischen Verfahren bei Raumtemperatur in 2 Min. in 91-proz. Ausbeute zum Äthylester umsetzen.

Auch Sulfanilsäureester lassen sich durch basenkatalysierte Alkoholyse des Imidazolids darstellen. Dabei ist allerdings wegen der herabgesetzten Reaktionsfähigkeit des Sulfanilsäure-imidazolids, auf die schon bei der Behandlung der Aminolyse hingewiesen wurde, ein kurzdauerndes Erhitzen notwendig.

Die basenkatalysierte Alkoholyse der Sulfonsäure-imidazolide stellt ein präparatives Verfahren zur Synthese von Sulfonsäureestern dar, das durch eine weite Anwendbarkeit, besonders milde Reaktionsbedingungen, kurze Reaktionszeiten und sehr gute Ausbeuten ausgezeichnet ist. Es führt allerdings bei Alkoholen vom Typ des Benzylalkohols oder Zimtalkohols zu Komplikationen; denn hier entstehen sehr reaktionsfähige Sulfonsäureester, die mit Alkoholat unter Ätherbildung und mit Imidazolnatrium unter *N*-Substitution des Imidazols weiterreagieren können. Auf diese Reaktionen wird im nächsten Abschnitt eingegangen.

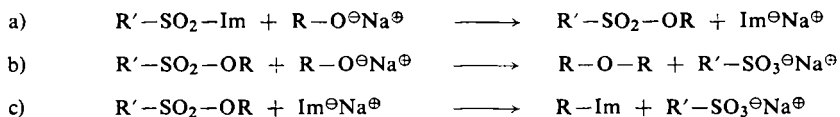
Außer bei aliphatischen Alkoholen läßt sich das katalytische Verfahren der Darstellung von Sulfonsäureestern aus Sulfonsäure-imidazoliden auch bei Phenolen anwenden. Das Gleichgewicht mit Imidazolnatrium liegt hier wegen der größeren Acidität der Phenole weit auf der Seite der Phenolationen. Allerdings reagieren Phenolationen — wie vorauszusehen war — mit den Sulfonsäure-imidazoliden weniger rasch als Alkoholationen. Im Gegensatz zu der Umsetzung der Alkohole genügt es daher nicht, die Komponenten bei Raumtemperatur zusammenzugeben. Erhitzt man jedoch den Reaktionsansatz 15 Min. auf 70–75°, so lassen sich Sulfonsäurephenylester in 80 bis 100% Ausbeute herstellen.

VERÄTHERUNG MIT HILFE VON SULFONSÄURE-IMIDAZOLIDEN

Auf dem Weg über die basenkatalysierte Alkoholyse der Sulfonsäure-imidazolide versuchten wir auch, den bisher unseres Wissens nicht bekannten *p*-Toluolsulfonsäureester des Zimtalkohols darzustellen. Dabei wurde beobachtet, daß bei Raumtemperatur schon nach kurzer Zeit ein feinkristalliner Niederschlag von *p*-toluolsulfonsaurem Natrium ausfiel, das offenbar durch Weiterreaktion des intermediär gebildeten *p*-Toluolsulfonsäureesters mit Alkoholat oder Imidazolnatrium entstanden war. Diese Beobachtung veranlaßte uns, Zimtalkoholat, das aus Zimtalkohol und Natriumamid bequem zugänglich ist, mit *p*-Toluolsulfonsäure-imidazolid im Mol.-Verhältnis 2:1 mit dem Ziel der Äthersynthese umzusetzen. Tatsächlich erhielten wir so den Dicinnamyläther in einer Ausbeute von 72%, als wir bei Raumtemperatur eine benzolische Lösung von *p*-Toluolsulfonsäure-imidazolid zu einer Aufschlämmung von Zimtalkoholat in Benzol unter Rühren zutropfen ließen. Zum Vergleich mit dieser bei Raumtemperatur mit guter Ausbeute verlaufenden Reaktion sei erwähnt, daß in einem entsprechenden Verätherungsversuch mit Benzolsulfochlorid der Dicinnamyläther trotz 16stdg. Erhitzens nur in einer Rohausbeute von 43% d. Th. erhalten werden konnte⁹⁾.

⁹⁾ G. WITTIG und H. SOMMER, Liebigs Ann. Chem. **594**, 1 [1955].

Bei der analogen Umsetzung von *p*-Toluolsulfonsäure-imidazolid mit Benzylalkoholat wurden 63% Dibenzyläther erhalten. Daneben entstanden 24% *N*-Benzylimidazol. Diese Nebenreaktion kommt dadurch zustande, daß mit der zweiten Stufe der Äthersynthese (b) die Umsetzung des Sulfonsäureesters mit dem im Reaktionsschritt a gebildeten Imidazol-natrium konkurriert (c):



Der Reaktionsablauf läßt sich bevorzugt im Sinne der Umsetzung (c) lenken, wenn man Benzylalkoholat in Tetrahydrofuran im Mol.-Verhältnis 1:1 zu der Imidazolid-Lösung zutropfen läßt. Durch dieses Vorgehen wird gewährleistet, daß im Reaktionsgemisch stets Imidazol-natrium für die Reaktion mit dem Sulfonsäureester zur Verfügung steht, während die Alkoholat-Konzentration klein gehalten wird. Unter diesen Bedingungen wird *N*-Benzylimidazol in 65-proz. Ausbeute erhalten. Schließlich läßt sich die Ausbeute an *N*-Benzylimidazol auf 90% steigern, wenn man bei Raumtemperatur zu einer Lösung, die Imidazol-natrium und Benzylalkohol in Tetrahydrofuran im Mol.-Verhältnis 1.2:1 enthält, eine Lösung von einem Äquivalent des Sulfonsäure-imidazolids in Tetrahydrofuran zutropfen läßt.

Versuche über die allgemeinere Anwendbarkeit der neuen Äthersynthese und der *N*-Alkylierung des Imidazols auf dem Weg über Sulfonsäure-imidazolide werden zur Zeit noch durchgeführt.

Wir danken dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE und der BADISCHEN ANILIN- & SODA-FABRIK, Ludwigshafen a. Rh., für die großzügige Förderung unserer Arbeiten.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

p-Toluolsulfonsäure-imidazolid aus Imidazol und *p*-Toluolsulfochlorid: In einem 500-ccm-Dreihalschliffkolben mit Tropftrichter und Calciumchlorid-Rohr ließ man zu 27.2 g (0.4 Mol) Imidazol in 150 ccm wasserfreiem Tetrahydrofuran unter Rühren eine Lösung von 38.1 g (0.2 Mol) *p*-Toluolsulfochlorid in 80 ccm Tetrahydrofuran zutropfen. Bei leichter Außenkühlung schied sich das bei der Reaktion gebildete Imidazol-hydrochlorid kristallin aus. Nachdem alles Sulfochlorid zugetropft war, wurde noch 1 Stde. bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde der Niederschlag abgesaugt und noch einige Male mit Tetrahydrofuran gewaschen. Filtrat und Waschwasser wurden i. Vak. zur Trockne eingeeengt, wobei das *p*-Toluolsulfonsäure-imidazolid als farblose kristalline Substanz vom Schmp. 73–77° zurückblieb. Ausb. 99% d. Th. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Benzol/Cyclohexan (1:3) oder nach der Destillation i. Hochvak. aus dem Kugelrohr war das *p*-Toluolsulfonsäure-imidazolid analysenrein. Schmp. 78–78.5°.

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (222.3) Ber. C 54.02 H 4.53 N 12.60 Gef. C 53.79 H 4.34 N 12.78

Benzolsulfonsäure-imidazolid aus Imidazol und Benzolsulfochlorid wurde nach dem gleichen Verfahren hergestellt, indem man 27.2 g (0.4 Mol) Imidazol mit 35.3 g (0.2 Mol) Benzolsulfochlorid in Tetrahydrofuran als Lösungsmittel reagieren ließ. Ausb. 99% d. Th. vom Schmp. 81–83°. Nach Umkristallisation aus Benzol/Cyclohexan (1:3) oder nach der Destil-

lation i. Hochvak. aus dem Kugelrohr war das *Benzolsulfonsäure-imidazolid* analysenrein. Schmp. 83–84°.

$C_9H_8N_2O_2S$ (208.2) Ber. C 51.91 H 3.87 N 13.45 Gef. C 51.88 H 3.69 N 13.55

Azobenzol-sulfonsäure-(4)-imidazolid: Zu einer Lösung von 13.61 g (0.2 Mol) *Imidazol* in 150 ccm wasserfreiem Tetrahydrofuran ließ man unter Rühren eine Lösung von 28.04 g (0.1 Mol) *Azobenzol-sulfonsäure-(4)-chlorid* in 120 ccm Tetrahydrofuran eintropfen. Dabei fiel mit dem Imidazol-hydrochlorid auch ein Teil des Imidazolids aus. Nach 1stdg. Rühren wurde der Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gut ausgewaschen und getrocknet: 13.77 g Imidazolid vom Schmp. 166–168°. Das Filtrat wurde i. Vak. eingengt, wobei weitere 16.9 g *Azobenzol-sulfonsäure-(4)-imidazolid* vom Schmp. 165–167.5° erhalten wurden. Gesamtausb. 98% d. Th.; Umkristallisation aus Benzol/Benzin (2:1) ergab 84% des analysenreinen Imidazolids in orangefarbenen Kristallen vom Schmp. 168–168.5°.

$C_{15}H_{12}N_4O_2S$ (312.3) Ber. C 57.67 H 3.87 N 17.93 Gef. C 57.83 H 3.56 N 17.94

Hydrazobenzol-sulfonsäure-(4)-imidazolid: 3.12 g (10 mMol) *Azobenzol-sulfonsäure-(4)-imidazolid* wurden in 150 ccm Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur in einer Schüttelente in Gegenwart von etwa 4 g mit Tetrahydrofuran gewaschenem Raney-Nickel hydriert. Der H_2 -Verbrauch betrug nach 5 Min. 210 ccm, nach 15 Min. 250 ccm und nach 55 Min. 285 ccm. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wurde die nun farblose Lösung i. Vak. eingengt, wobei *Hydrazobenzol-sulfonsäure-(4)-imidazolid* zurückblieb, das aus 120 ccm Benzol umkristallisiert wurde: Schmp. 140–141° (Zers.); Ausb. 82% d. Th.

$C_{15}H_{14}N_4O_2S$ (314.3) Ber. C 57.30 H 4.48 N 17.82 Gef. C 57.44 H 4.66 N 17.95

Sulfanilsäure-imidazolid: 3.12 g (10 mMol) *Azobenzol-sulfonsäure-(4)-imidazolid* in 120 ccm Tetrahydrofuran wurden in Gegenwart von etwa 5 g mit Tetrahydrofuran gewaschenem Raney-Nickel in einem Autoklaven 2 Stdn. bei 110–135° und einem H_2 -Druck von 100 atü geschüttelt. Der nach dem Abfiltrieren des Katalysators und dem Einengen des Filtrates erhaltene Rückstand wurde mit wenig Benzol zur Entfernung des bei der Reaktion entstandenen Anilins extrahiert, dann in verd. Salzsäure aufgenommen; die Lösung wurde filtriert und anschließend mit 2 *n* NaOH neutralisiert. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet: Schmp. 182–183°, Ausb. 33% d. Th.

$C_9H_9N_3O_2S$ (223.3) Ber. C 48.51 H 4.06 N 18.82 Gef. C 48.50 H 4.27 N 18.54

N,N'-Carbonyl-di-imidazol: Zur Darstellung dieser Verbindung hat sich uns in zahlreichen Ansätzen das folgende gegenüber der ursprünglichen Vorschrift⁴⁾ verbesserte Verfahren sehr gut bewährt:

In einem 250-ccm-Schliffkolben werden 10 g *Imidazol* in 120 ccm wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst. In diese Lösung pipettiert man mit einer graduierten Säurepipette 2.50 ccm *Phosgen* ein, das in einer mit Aceton/ CO_2 beschickten Kühlfalle kondensiert worden war. Unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit saugt man das ausgefallene Imidazol-hydrochlorid mit Hilfe einer mit Schliffen versehenen Fritte ab und dampft die Tetrahydrofuran-Lösung i. Vak. bis zur Trockne ein. Es werden so 90–95% d. Th. *N,N'-Carbonyl-di-imidazol* vom Schmp. 116–118° erhalten.

p-Toluolsulfonsäure-imidazolid aus *p-Toluolsulfonsäure* und *N,N'-Carbonyl-di-imidazol*

a) In einem 60-ccm-Schliffkölbchen mit aufgesetztem Calciumchlorid-Rohr ließ man 6.87 g (39.8 mMol) wasserfreie *p-Toluolsulfonsäure*, die aus dem Monohydrat durch 20stdg. Trocknen über Phosphorpentoxyd bei 70°/1 Torr erhalten worden war, mit 3.23 g (19.9 mMol) *N,N'-Carbonyl-di-imidazol* in der Schmelze durch Eintauchen in ein auf 90° erhitztes Ölbad reagieren. Sobald es zum Schmelzen kam, setzte eine heftige CO_2 -Entwicklung ein, die

schon nach kurzer Zeit beendet war. Nach 10 Min. wurden 40 ccm Benzol hinzugefügt, und es wurde noch 20 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde von dem in Benzol unlöslichen *p*-toluolsulfonsauren Imidazol abgesaugt und die Benzollösung i. Vak. eingengt. Dabei blieb *p*-Toluolsulfonsäure-imidazolid vom Schmp. 74–76° in einer Rohausb. von 89% zurück. Nach dem Umkristallisieren aus Benzol/Cyclohexan (1:3.5) wurden 77% d. Th. reines Imidazolid vom Schmp. 77.0–78.5° erhalten.

b) In eine siedende Lösung von 7.97 g (46.4 mMol) wasserfreier *p*-Toluolsulfonsäure in 70 ccm wasserfreiem Tetrahydrofuran in einem mit Rückflußkühler und Tropftrichter versehenen Kolben ließ man unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit eine Lösung von 3.75 g (23.2 mMol) *N,N'*-Carbonyl-di-imidazol in 70 ccm Tetrahydrofuran innerhalb von 10 Min. eintropfen. An vorgelegtem Barytwasser wurde eine heftige CO₂-Entwicklung erkannt. Man ließ noch 30 Min. unter Rückfluß kochen und saugte nach dem Abkühlen den ausgeschiedenen kristallinen Niederschlag ab, der durch Schmp. und Misch-Schmp. (147–148°) als *p*-toluolsulfonsaures Imidazol erkannt wurde. Das Filtrat wurde i. Vak. eingengt: es hinterließ ein schwach gelb gefärbtes Öl, das durch Reiben zur Kristallisation gebracht wurde: 79% Rohausbeute. Nach dem Umkristallisieren aus Benzol/Cyclohexan (1:3.5) 51% d. Th. *p*-Toluolsulfonsäure-imidazolid vom Schmp. 75–77°.

s-Diphenylharnstoff aus di-*p*-toluolsulfonsaurem *N,N'*-Carbonyl-di-imidazol: 6 g (34.8 mMol) wasserfreie *p*-Toluolsulfonsäure in 30 ccm wasserfreiem Tetrahydrofuran wurden zu einer eisgekühlten Lösung von 2.82 g (17.4 mMol) *N,N'*-Carbonyl-di-imidazol in 100 ccm Tetrahydrofuran gegeben, wobei sofort eine weiße feinteilige Ausfällung gebildet wurde. Hierzu wurden 6.5 ccm Anilin zugesetzt, worauf der feinteilige Niederschlag in Lösung ging und sich *p*-toluolsulfonsaures Imidazol vom Schmp. 147–148° in schönen Kristallen ausschied. Das Filtrat wurde i. Vak. eingengt und der Rückstand zur Entfernung des überschüssigen Anilins mit verd. Salzsäure gewaschen. Es blieb *s*-Diphenylharnstoff vom Schmp. 238° in einer Ausbeute von 82% d. Th. zurück.

Benzolsulfonsäure-imidazolid aus Benzolsulfonsäure und N,N'-Carbonyl-di-imidazol: Eine Lösung von 8.16 g (51.6 mMol) wasserfreier *Benzolsulfonsäure* in 30 ccm wasserfreiem Tetrahydrofuran wurde zu einer Lösung von 4.18 g (25.8 mMol) *N,N'*-Carbonyl-di-imidazol in 100 ccm Tetrahydrofuran gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde dann in einem auf 90° erhitzten Ölbad unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Dabei ging der zunächst entstandene feinteilige Niederschlag unter heftiger CO₂-Entwicklung in Lösung, und es setzte sich eine ölige Substanz ab, die beim Kühlen in Eiswasser kristallin erstarrte: benzolsulfonsaures Imidazol vom Schmp. 108°. Das Filtrat wurde eingengt und ergab 92% d. Th. *Benzolsulfonsäure-imidazolid* vom Schmp. 74–78°. Nach dem Umkristallisieren aus Benzol/Cyclohexan (1:3.5) 65% d. Th. analysenreines Produkt vom Schmp. 82–83°.

Hydrolyse von Benzolsulfonsäure-imidazolid

a) *Neutrale Hydrolyse*: 2.08 g (10 mMol) Benzolsulfonsäure-imidazolid wurden mit 50 ccm Wasser 2 Stdn. zum Sieden erhitzt, wobei das gesamte Imidazolid in Lösung ging. Nach dem Abkühlen schied sich ein Teil des Imidazolids unzersetzt wieder aus (Schmp. und Misch-Schmp. 83°). Das Filtrat wurde mit 1 *n* NaOH gegen Phenolphthalein titriert: der Verbrauch betrug 6.3 ccm, entspr. einer 63-proz. Hydrolyse des Imidazolids.

b) *Saure Hydrolyse*: 1.04 g (5 mMol) Benzolsulfonsäure-imidazolid wurden in einer Mischung von 10 ccm Wasser und 8.5 ccm 1 *n* HCl gelöst. Nach 1 stdg. Stehenlassen bei 22° wurden 10.05 ccm 1 *n* NaOH verbraucht, was einer 31-proz. Hydrolyse entspricht. In einem entsprechenden Ansatz wurde nach 1 stdg. Erhitzen auf 50° eine 91-proz. Hydrolyse des Imidazolids ermittelt.

c) *Alkalische Hydrolyse*: 1.04 g (5 mMol) Benzolsulfonsäure-imidazolid wurden mit 20 ccm 0.5 *n* NaOH 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Im Laufe dieser Zeit hatte sich alles Imidazolid gelöst, und es ergab sich bei der Rücktitration mit 1 *n* HCl ein Verbrauch von 5.0 ccm, entspr. einer praktisch quantitativen Hydrolyse.

p-Toluolsulfonsäure-benzylamid aus p-Toluolsulfonsäure-imidazolid und Benzylamin: 2.22 g *p-Toluolsulfonsäure-imidazolid* (10 mMol) wurden mit 1.2 ccm (11 mMol) *Benzylamin* in einem evakuierten Einschmelzrohr 4 Stdn. im Ölbad auf 100° erhitzt. Die beim Abkühlen erstarrte hellbraune Schmelze wurde mit Wasser und verd. Salzsäure verrieben, abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet: 94.5% d. Th. *p-Toluolsulfonsäure-benzylamid* vom Schmp. 109–112°. Nach dem Umkristallisieren aus verd. Äthanol wurde das reine Sulfonamid vom Schmp. 115–116° in einer Ausb. von 89% d. Th. erhalten.

Benzolsulfonsäure-benzylamid: In einem analogen Ansatz wurde das *Benzolsulfonsäure-benzylamid* in einer Rohausb. von 92% d. Th. mit dem Schmp. 81–85° erhalten. Umkristallisation aus Äthanol/Wasser: 88% d. Th., Schmp. 86–87°.

p-Toluolsulfonsäure-anilid: 2.22 g (10 mMol) *p-Toluolsulfonsäure-imidazolid* und 1.1 ccm *Anilin* (12.1 mMol) wurden in einem evakuierten Einschmelzrohr 4 Stdn. im Ölbad auf 145° erhitzt. Aufarbeitung wie oben. Rohausbeute 94% d. Th. vom Schmp. 95–99°. Nach dem Umkristallisieren aus Äthanol/Wasser 88% d. Th. vom Schmp. 100–102°.

p-Toluolsulfonsäure-benzylamid aus p-Toluolsulfonsäure, N,N'-Carbonyl-di-imidazol und Benzylamin: 6.97 g wasserfreier *p-Toluolsulfonsäure* (40.4 mMol) und 3.28 g *N,N'-Carbonyl-di-imidazol* (20.2 mMol) wurden in einem mit Trockenrohr versehenen Schliffgefäß in einem auf 90° erhitzten Ölbad zur Reaktion gebracht. Nach 10 Min. kochte man kurz mit Benzol unter Rückfluß und ließ abkühlen. Das ausgeschiedene *p-toluolsulfonsäure* Imidazol wurde abgesaugt und mit Benzol gewaschen. Filtrat und Waschwasser wurden i. Vak. eingeengt, wobei *p-Toluolsulfonsäure-imidazolid* zurückblieb, das ohne weitere Aufarbeitung mit 2.2 ccm (20.2 mMol) *Benzylamin* in einem evakuierten Einschmelzrohr 4 Stdn. im Ölbad auf 100° erhitzt wurde. Aufarbeitung wie oben. Rohausb. 84% d. Th. *p-Toluolsulfonsäure-benzylamid* vom Schmp. 107–111°. Nach dem Umkristallisieren aus Äthanol/Wasser Schmp. 114–115.5°. Gesamtausb. 77% d. Th., bez. auf die eingesetzte *p-Toluolsulfonsäure*.

p-Toluolsulfonsäure-äthylester

a) *ohne Katalyse*: 2.22 g (10 mMol) *p-Toluolsulfonsäure-imidazolid* wurden in 8 ccm absol. Äthanol gelöst und 4 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit Wasser und verd. Salzsäure versetzt und ausgeäthert. Die Ätherlösung wurde noch zweimal mit verd. Salzsäure und anschließend bis zur neutralen Reaktion mit reinem Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über CaCl₂ und dem Abdampfen des Äthers wurden 97 mg (4.8% d. Th.) *p-Toluolsulfonsäure-äthylester* vom Schmp. 31.5–32.5° (Lit. 34–35°) erhalten.

b) *Katalyse mit Alkoholat*: In 5 ccm absol. Äthanol wurden unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit 11 mg (0.48 mg-Ät) Natrium aufgelöst und 2.22 g (10 mMol) *p-Toluolsulfonsäure-imidazolid* zugegeben, wobei eine schwache Erwärmung auftrat. Nach 1/2stdg. Aufbewahren bei Raumtemperatur wurde wie oben aufgearbeitet. Es wurden 84% d. Th. *p-Toluolsulfonsäure-äthylester* vom Schmp. 33–33.5° erhalten.

c) *Katalyse mit Imidazol-natrium*: In ein mit Calciumchlorid-Phosphorpentoxyd-Trockenrohr versehenes 50-ccm-Kölbchen gab man 3 ccm wasserfreies Tetrahydrofuran und 8 mg Natrium. Hierzu fügte man 350 mg Imidazol, wobei das Natrium unter Wasserstoffentwicklung und Bildung von *Imidazol-natrium* in Lösung ging (es ist ein großer Überschuß an Imidazol nötig, wenn das Natrium in relativ kurzer Zeit aufgelöst werden soll). Zu dieser Lösung wurden 3 ccm absol. Äthanol und 2.22 g (10 mMol) *p-Toluolsulfonsäure-imidazolid* gegeben.

Nach $\frac{1}{2}$ stdg. Aufbewahren bei Raumtemperatur erfolgte die Aufarbeitung wie oben. Es wurden 74% d. Th. *p*-Toluolsulfonsäure-äthylester vom Schmp. 32–34° erhalten.

d) in Gegenwart wäßriger Natronlauge

1. 2.22 g (10 mMol) *p*-Toluolsulfonsäure-imidazolid wurden in 20 ccm Äthanol gelöst und mit 2 ccm 1 *n* NaOH versetzt. Nach 1stdg. Aufbewahren bei Raumtemperatur wurde wie oben aufgearbeitet. Es wurde in 82-proz. Ausb. *p*-Toluolsulfonsäure-äthylester vom Schmp. 32–33.5° erhalten.

2. Zu einer Lösung von 2.22 g (10 mMol) *p*-Toluolsulfonsäure-imidazolid in 25 ccm Äthanol gab man 10 ccm 1 *n* NaOH und ließ 1 Stde. bei Raumtemperatur stehen. Dann wurde wie oben aufgearbeitet. Es wurde in 66-proz. Ausb. *p*-Toluolsulfonsäure-äthylester vom Schmp. 33–34.5° erhalten.

3. 1.11 g (5 mMol) *p*-Toluolsulfonsäure-imidazolid wurden in 15 ccm Äthanol gelöst. Hierzu gab man 10 ccm Wasser und 5 ccm 1 *n* NaOH und erwärmte 1 Stde. im Ölbad auf 50°. Die Aufarbeitung, die wie vorstehend durchgeführt wurde, ergab in 40-proz. Ausbeute *p*-Toluolsulfonsäureester vom Schmp. 32–33°.

p-Toluolsulfonsäure-methylester: In 2 ccm Methanol wurden 19 mg (0.8 mg-At) Natrium gelöst und die Lösung mit 3 ccm wasserfreiem Tetrahydrofuran verdünnt. Hierzu gab man 2.22 g (10 mMol) *p*-Toluolsulfonsäure-imidazolid, das durch Umschütteln mit schwacher Erwärmung in Lösung ging. Nach etwa 2 Min. begann die Lösung sich zu trüben, worauf man sofort mit Wasser und verd. Salzsäure versetzte und den *p*-Toluolsulfonsäure-methylester ganz analog der Aufarbeitung des Äthylesters isolierte: 70% d. Th., Schmp. 26–28°.

Benzolsulfonsäure-phenylester: 1.23 g Phenol (13 mMol) wurden in 10 ccm wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst und 18 mg Natrium hinzugegeben. Dann wurden 2.08 g (10 mMol) *Benzolsulfonsäure-imidazolid* zugesetzt und die Lösung 15 Min. im Wasserbad auf 70–75° erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde mit Wasser versetzt und ausgeäthert. Zur Entfernung des überschüssigen Phenols wurde die Ätherlösung mit verd. Natronlauge extrahiert und anschließend mit Wasser bis zur neutralen Reaktion gewaschen. Die weitere Aufarbeitung geschah wie bei den vorstehenden Sulfonsäureestern: Der *Benzolsulfonsäure-phenylester* wurde in einer Ausb. von 93% d. Th. erhalten. Schmp. 34–35°.

Die gleiche Verbindung wurde in 90% Ausbeute gewonnen, als 2.08 g (10 mMol) *Benzolsulfonsäure-imidazolid* mit 1.5 g (16 mMol) Phenol ohne basischen Katalysator 4 Stdn. im Ölbad auf 100° erhitzt wurden. Aufarbeitung wie oben.

p-Toluolsulfonsäure-phenylester: Analog dem *Benzolsulfonsäure-phenylester* wurde *p*-Toluolsulfonsäure-phenylester aus 1.43 g (15.5 mMol) Phenol, 21 mg Natrium und 2.22 g (10 mMol) *p*-Toluolsulfonsäure-imidazolid in 97% Ausb. mit dem Schmp. 94–95° erhalten.

In ebenfalls 97% Ausbeute wurde der Ester isoliert, als 2.22 g *p*-Toluolsulfonsäure-imidazolid mit 1.3 g Phenol ohne Katalysator 4 Stdn. im Ölbad auf 100° gehalten wurden.

p-Toluolsulfonsäure-*p*-nitrophenylester: 1.39 g (10 mMol) *p*-Nitrophenol und 2.22 g (10 mMol) *p*-Toluolsulfonsäure-imidazolid wurden im evakuierten Einschmelzrohr 4 Stdn. auf 100° erhitzt. Die beim Abkühlen erstarrte Schmelze wurde mit Wasser und verd. Salzsäure verrieben, abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert: 78% d. Th. *p*-Toluolsulfonsäure-*p*-nitrophenylester vom Schmp. 98°.

Azobenzol-sulfonsäure-(4)-äthylester: Die Lösung von 30 mg Natrium in 10 ccm Äthanol wurde mit der Lösung von 3.12 g (10 mMol) *Azobenzol-sulfonsäure-(4)-imidazolid* in 70 ccm wasserfreiem Tetrahydrofuran und 20 ccm Äthanol versetzt. Nach 2 Min. wurde in 300 ccm Wasser gegossen, wobei sich der *Azobenzol-sulfonsäure-(4)-äthylester* kristallin in reiner Form ausschied: Ausb. 91% d. Th.; Schmp. 111–112°.

Sulfanilsäure-äthylester: Die Lösung von 46 mg Natrium in 5 ccm Äthanol und 15 ccm Tetrahydrofuran wurde mit 446 mg (2 mMol) *Sulfanilsäure-imidazolid* versetzt und kurz zum Sieden erhitzt. Anschließend wurde Wasser zugegeben und mit Äther extrahiert. Die Ätherlösung wurde mit Wasser gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Abdampfen des Äthers wurde der ölige Rückstand in wenig Benzol gelöst und der Ester mit Petroläther ausgefällt. Ausb. 76% d. Th.; Schmp. 78–79.5°.

Sulfanilsäure-anilid: 0.45 g (2 mMol) *Sulfanilsäure-imidazolid* wurden zusammen mit 1 ccm Anilin 4 Std. im evakuierten Einschmelzrohr auf 160° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die entstandene rotbraune Schmelze mit verd. Natronlauge behandelt, wobei alles bis auf einen geringen Rückstand in Lösung ging. Die filtrierte Lösung wurde unter Kühlung mit verd. Salzsäure neutralisiert, wodurch das *Sulfanilsäure-anilid* zur Ausscheidung gebracht wurde. Der Niederschlag wurde abgesaugt, getrocknet und aus Äthanol/Wasser umkristallisiert: 86% d. Th.; Schmp. 196–196.5°.

Sulfanilsäure-benzylamid: Ganz entsprechend wurden aus 0.45 g (2 mMol) *Sulfanilsäure-imidazolid* und 1.5 ccm Benzylamin nach 4stdg. Erhitzen auf 120° 72% d. Th. des Benzylamids vom Schmp. 119–120° erhalten.

Dicinnamyläther: 4.44 g einer 50-proz. Suspension von Natriumamid in Benzol entspr. 2.22 g (56.8 mMol) Natriumamid wurden in einem mit aufgesetztem Tropftrichter und Trockenrohr versehenen trockenen Kolben mit 10 ccm Benzol verdünnt. Unter ständigem Rühren mittels eines Magnetrührers ließ man eine Lösung von 7.65 g (56.8 mMol) Zimtalkohol in 50 ccm Benzol innerhalb von 35 Min. zutropfen. Zu der gebildeten Zimtalkoholat-Suspension ließ man dann bei Raumtemperatur innerhalb von 25 Min. eine Lösung von 5.75 g (25.8 mMol) *p-Toluolsulfonsäure-imidazolid* in 50 ccm Benzol zutropfen. Das Reaktionsgemisch wurde noch 90 Min. bei Raumtemperatur gerührt und dann mit kaltem Wasser versetzt. Die nach mehrfachem Ausäthern erhaltenen Benzol/Äther-Lösungen wurden mit Wasser bis zur neutralen Reaktion gewaschen und dann über ausgeglühtem Magnesiumsulfat getrocknet. Danach wurde das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und der ölige Rückstand aus dem Kugelrohr i. Hochvak. destilliert. Nach einem Vorlauf von Zimtalkohol wurden 72% d. Th. *Dicinnamyläther* vom Schmp. 38–42° erhalten. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus wenig Methanol betrug die Ausb. noch 54% d. Th.; Schmp. 43.5–44.8°.

Dibenzyläther: Zu 7.9 g (0.2 Mol) Natriumamid in 50 ccm wasserfreiem Tetrahydrofuran ließ man unter Rühren mittels eines Magnetrührers eine Lösung von 22 ccm Benzylalkohol in 30 ccm Tetrahydrofuran innerhalb von 15 Min. zutropfen, während der Reaktionskolben mit kaltem Wasser gekühlt wurde. Unter den gleichen Bedingungen ließ man nach 25 Min. langem Rühren die Lösung von 18.83 g *p-Toluolsulfonsäure-imidazolid* in 60 ccm Tetrahydrofuran innerhalb von 25 Min. zutropfen. Dann wurde noch 20 Min. bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde in kaltes Wasser geschüttet und mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherauszüge wurden nochmals mit Wasser gewaschen und dann zweimal mit kalter verd. Salzsäure und anschließend wieder mit Wasser ausgeschüttelt. Die Ätherlösung wurde über MgSO_4 getrocknet und nach dem Abdampfen des Äthers im Wasserstrahlvakuum fraktioniert destilliert: im Bereich von 160 bis 165°/12 Torr gingen 10.55 g (63% d. Th.) *Dibenzyläther* über. Die Redestillation ergab einen Siedepunkt von 164–165°/13 Torr; n_D^{20} 1.5618.

Die vereinigten salzsauren Auszüge wurden mit 2 *n* NaOH bis zur alkalischen Reaktion versetzt und dann mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroform-Lösung wurde mit Wasser bis zur neutralen Reaktion gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach dem Abdampfen des Chloroforms wurden 3.22 g *N-Benzyl-imidazol* vom Schmp. 70–72° erhalten (24% d. Th., bez. auf das eingesetzte *p-Toluolsulfonsäure-imidazolid*).

N-Benzyl-imidazol: 1.277 g Natriumdraht wurden in 80 ccm wasserfreies Tetrahydrofuran gepreßt und durch Zugabe von 13.2 g *Imidazol* unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit und schwacher Erwärmung in Lösung gebracht. Man gab 4.8 ccm (46 mMol) *Benzylalkohol* hinzu und ließ dann bei Raumtemperatur unter Rühren mittels eines Magnetrührers innerhalb von 20 Min. die Lösung von 9.60 g (46 mMol) *Benzolsulfonsäure-imidazolid* in 60 ccm wasserfreiem Tetrahydrofuran zutropfen. Dabei bildete sich innerhalb weniger Minuten unter positiver Wärmetönung ein feinkristalliner Niederschlag von benzolsulfonsaurem Natrium. Man ließ noch 1 Stde. bei Raumtemperatur rühren und saugte dann den Niederschlag ab, den man noch einige Male mit Tetrahydrofuran auswusch. Das Filtrat wurde i. Vak. eingeeengt; der Rückstand wurde mit Wasser versetzt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroform-Lösung wurde mit kaltem Wasser bis zur neutralen Reaktion gewaschen und mit MgSO_4 getrocknet. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurden 6.55 g (90% d. Th.) *N-Benzyl-imidazol* vom Schmp. $70.5-72.5^\circ$ erhalten. Der Misch-Schmp. mit einem nach O. WALLACH¹⁰⁾ aus Benzylchlorid und Imidazol (in schlechter Ausbeute) erhaltenen Vergleichspräparat ergab keine Depression.

¹⁰⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 16, 539 [1883].

RUDOLF LAMBERT und FRIEDRICH ZILLIKEN

Synthese von 3-O-Äthyl- und 3-O-[α -Carboxy-äthyl]-D-glucosaminen

Aus dem Department of Biochemistry, School of Medicine, University Pennsylvania, Philadelphia und dem Biochemischen Laboratorium der R. K. Universiteit, Nijmegen

(Eingegangen am 6. Juli 1960)

Herrn Professor Richard Kuhn zu seinem 60. Geburtstag gewidmet

Krist. β -Äthyl- sowie α -Methyl-*N*-acetyl-D-glucosaminid (I) wurden in ihre krist. 4.6-Benzylidenderivate verwandelt (II) und mittels α -Brom-propionsäure-äthylesters in die diastereoisomere Mischung der Äthylester der 3-O-[α -DL-Carboxy-äthyl]-4.6-benzyliden-*N*-acetyl-D-glucosaminide übergeführt (III + IV). Nach Verseifen des Esters und Entfernung der Benzylidengruppe lassen sich dieselben mit Hilfe von Ionenaustauschern leicht in ihre Diastereoisomeren auftrennen (V + VI). Aus der D-Reihe erhielten wir β -Äthyl-3-O-[α -D-carboxy-äthyl]-4.6-benzyliden-*N*-acetyl-D-glucosaminid (VIIa) und daraus nach saurer Hydrolyse das 3-O-[α -D-Carboxy-äthyl]-D-glucosamin (VIII) — die Muraminsäure — in krist. Form. Aus der unbeständigeren L-Serie faßten wir α -Methyl-3-O-[α -L-carboxy-äthyl]-*N*-acetyl-D-glucosaminid (VIb) sowie das krist. Lacton dieser Säure (XII). Ebenfalls beschreiben wir einige neue krist. Derivate des 3-O-Äthyl-D-glucosamins (IX–XI).

Der von PAUL GYÖRGY entdeckte¹⁾ und in einer Reihe klassischer Monographien näher beschriebene *Lactobacillus bifidus* var. *pennsylvanicus*²⁾ besitzt ein absolutes

¹⁾ P. GYÖRGY, R. F. NORRIS und C. S. ROSE, Arch. Biochem. Biophysics 48, 193 [1954].

²⁾ P. GYÖRGY, Pediatrics 11, 98 [1953]; P. GYÖRGY und C. S. ROSE, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 90, 219 [1955].