

Über die Einwirkung von Zinkhydroxyd-Ammoniak auf Rhamnose.

Von

Adolf Windaus und Arthur Ullrich.

(Aus dem Institut für angewandte medizinische Chemie der Universität Innsbruck).
(Der Redaktion zugegangen am 8. Juli 1914.)

Bei der Zersetzung von Traubenzucker mit Zinkhydroxydammoniak haben Windaus und Knoop¹⁾ das 4(5)-Methylimidazol aufgefunden. Andere hydroxylfreie Imidazole entstehen bei dieser Reaktion nicht; denn da sich die sekundären Imidazole gegen Fällungs- und Lösungsmittel ähnlich wie 4(5)-Methylimidazol verhalten, so hätten sie sich dem Methylimidazol beimengen und letzteres verunreinigen müssen. Das Oxalat des Methylimidazols wurde aber sofort in reinem Zustande erhalten. Ebenso wie Traubenzucker verhalten sich die anderen untersuchten Hexosen und Pentosen. Auch sie liefern bei der Verarbeitung sofort reines Methylimidazol.

Zur Deutung ihres Befundes nahmen Windaus und Knoop an, daß in einer alkalischen Hexoselösung Methylglyoxal und Formaldehyd vorhanden sind, die sich mit Ammoniak nach der bekannten Debusschen Imidazolsynthese kondensieren. Der Nachweis von Formaldehyd in einer alkalischen Zuckerlösung führte sie zu dem Schluß, daß höchst wahrscheinlich die Löwsche Synthese von Hexosen einen reversiblen Prozeß darstellt. Das Methylglyoxal leiteten sie vom Glycerinaldehyd ab; der, wie Wohl kurz vorher gezeigt hatte, sehr leicht durch Wasserabspaltung in Methylglyoxal übergeht, und wiesen darauf hin, daß vermutlich eine Umkehrung der Fischerschen Hexosesynthese vorläge.

Später hat man diese Vorstellung über die Umkehrung einiger Zuckersynthesen erweitert und die Ansicht vertreten,

¹⁾ Chem. Ber., Bd. 38, S. 1166 (1905).

daß ganz allgemein die Synthese von Zuckern aus Formaldehyd, Oxyaldehyden oder Oxyketonen einen reversiblen Prozeß vorstelle. Hiernach sollen sich bei der Behandlung der Glukose mit Alkalien neben isomeren Hexosen auch Formaldehyd und Glykolaldehyd sowie Triosen, Tetrosen und Pentosen, allerdings in sehr wechselnden Mengenverhältnissen, bilden; und man hat versucht, alle aus dem Zucker entstehenden Produkte auf Grund dieser Hypothese zu deuten.¹⁾

Die Triosen sowie die höheren Homologen sind aber keine Endprodukte; zum Teil können sie die Cannizarosche Umlagerung erleiden, zum Teil gehen sie nach der Wohlschen Reaktion in Ketoaldehyde und in Oxysäuren über. So liefert z. B. eine Triose zunächst Methylglyoxal und dann Milchsäure. Eine Tetrose liefert zunächst den folgenden Ketoaldehyd, $\text{CH}_2\text{OH}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{COH}$, der sich dann weiter in die α - γ -Dioxybuttersäure verwandelt.²⁾ Unter allen diesen Produkten finden sich indessen nur 2 hydroxylfreie Spaltstücke, die für die Synthese von Imidazolen in Betracht kommen, nämlich Formaldehyd und Methylglyoxal, und in Übereinstimmung hiermit steht es, daß nur dasjenige Imidazol, welches aus diesen beiden Spaltstücken hervorgehen kann, das 4 (5)-Methylimidazol bei der Zerlegung von Zucker mit Zinkhydroxydammoniak erhalten wird.

Sehr viel komplizierter liegen die Verhältnisse bei der Rhamnose: $\text{CH}_3-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CHO}$.

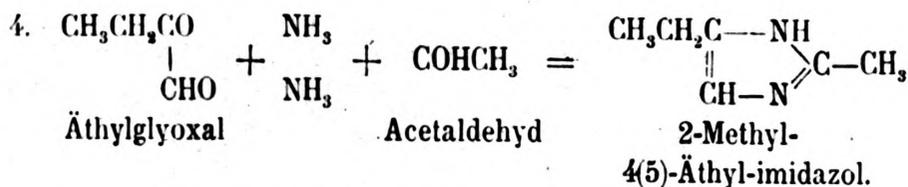
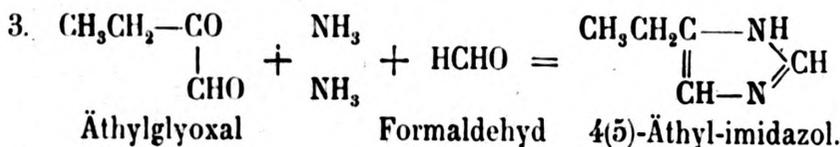
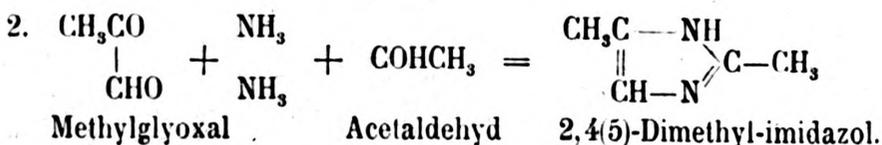
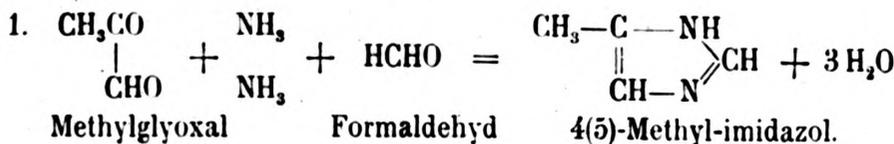
1. 2. 3. 4. 5. 6.

Nehmen wir hier einen ganz entsprechenden Zerfall an, wie bei der Glukose, so können wir 4 hydroxylfreie Spaltstücke ableiten, die für die Synthese von Imidazolen verwendbar sind. Zunächst Formaldehyd aus einem der Kohlenstoffatome 3 bis 6, Methylglyoxal aus Kohlenstoffatom 3 bis 5 oder 4 bis 6, Acet-

¹⁾ Windaus, Chem. Zentralbl., 1905, II, S. 35. — Löb, Chem. Zentralbl., 1908, II, S. 853 u. 1017; 1909, I, S. 1807 u. 1925; 1909, II, S. 1321; 1910, I, S. 161 u. 427; 1910, II, S. 556. — Neuberg, Chem. Zentralbl., 1908, II, S. 935. — Euler, Chem. Zentralbl., 1906, I, S. 547. — Buchner, Meisenheimer, Schade, Chem. Ber., Bd. 39, S. 4224 (1906). — Embden, Schmitz, Wittenberg, Diese Zeitschrift, Bd. 88, S. 231.

²⁾ Nef, Liebigs Ann. der Chem., Bd. 376, S. 1 (1910).

aldehyd aus Kohlenstoffatom 1 bis 2 und Äthylglyoxal aus Kohlenstoffatom 1 bis 4. Aus diesen 4 Spaltstücken können sich 4 Imidazole bilden:



Um zu untersuchen, ob tatsächlich das Experiment die Brauchbarkeit dieser Vorstellungen bestätigen würde, haben wir Rhamnose mit Zinkhydroxydammoniak behandelt und dabei an sauerstofffreien Imidazolen 4 (5)-Methyl-imidazol und 2,4 (5)-Dimethyl-imidazol isoliert und sicher identifiziert. Dadurch sind Formaldehyd, Acetaldehyd und Methylglyoxal als Spaltstücke bei der Zersetzung der Rhamnose in alkalischer Lösung nachgewiesen. Außerdem entsteht noch in geringer Menge ein weiteres Imidazol von der Formel $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}_2$, das höchst wahrscheinlich das gesuchte 2-Methyl-4(5)-Äthyl-imidazol darstellt. Damit wäre das vierte Spaltstück, das Äthylglyoxal, aufgefunden. Leider ist die Konstitution des Imidazols $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}_2$ nicht ganz sicher gestellt, da uns die Synthese dieser Verbindung bisher noch nicht gelungen ist.

Bei der Zersetzung der Rhamnose mit Zinkhydroxydammoniak werden etwa 35% des Materials als unlösliches Imidazolzinksalz abgeschieden. In dem löslichen Anteil des Reaktionsproduktes finden sich eine ganze Reihe neuer Verbindungen vor, von denen wir zwei in krystallisierter Form

isoliert haben. Die eine, die in etwas größerer Menge entsteht, besitzt die Formel $C_8H_{11}O_2N$; sie ist unlöslich in Wasser, löst sich leicht sowohl in Säuren als in Alkalien auf. Sie destilliert im Vakuum unzersetzt und gibt mit Eisenchlorid eine sehr intensive Farbenreaktion von Rot über Blau nach Grün. Nach ihrem Verhalten handelt es sich in der neuen Verbindung wahrscheinlich um ein Dioxypyridinderivat. Der andere Stoff entsteht nur in kleineren Mengen und ist eine Base von der Formel C_6H_7ON , wahrscheinlich ein Oxypikolin.

Um eine reichliche Menge Zinksalz zu erhalten, wurden 500 g Rhamnose in ein Gemisch von 1 l konzentriertem 25%igem Ammoniak und Zinkhydroxyd, welches aus 500 g krystallisiertem Zinksulfat hergestellt worden war, eingetragen und stehen gelassen. Die äußeren Erscheinungen waren ganz dieselben, wie sie sich bei der Behandlung von Glukose mit Zinkhydroxyd-ammoniak gezeigt hatten; die Lösung färbte sich allmählich gelbbraun und setzte ein gelbes Pulver ab, das sich langsam vermehrte. Nach einjährigem Stehen wurden die Zinksalze abfiltriert und mit verdünntem Ammoniak ausgewaschen. Der besseren Übersicht halber werden die Zinksalze als «Niederschlag A» und das Filtrat als «Lösung B» bezeichnet.

Niederschlag A.

Der Niederschlag, dessen Menge etwa 160 g betrug, wurde in verdünnter Essigsäure gelöst und mit Schwefelwasserstoff zersetzt. Das entstandene Zinksulfid wurde abfiltriert, die Lösung auf dem Wasserbad konzentriert, mit Pottasche versetzt und so lange mit Äther extrahiert, bis eine Probe der Ausschüttelung mit ätherischer Oxalsäure keinen Niederschlag mehr gab. Die ätherischen Ausschüttelungen wurden vereint, konzentriert und mit ätherischer Oxalsäure behandelt. Die Oxalate fielen hierbei als fein verteilter Niederschlag aus und setzten sich allmählich am Boden ab. Sie wurden abgesaugt, ausgewaschen und zur Reinigung mit 95%igem Alkohol

ausgekocht. Unlöslich blieb hierbei die Hauptmenge des 4(5)-Methyl-imidazoloxalats, die übrigen Oxalate gingen in Lösung.

Das so gewonnene 4(5)-Methyl-imidazol-oxalat schmolz bei 205°. Der Mischschmelzpunkt mit 4(5)-Methyl-imidazol-oxalat aus Glukose war unverändert. Aus dem Oxalat wurde die freie Base hergestellt, die bei 56° schmolz. Das 4(5)-Methyl-imidazol wurde dann noch in das sehr charakteristische Nitromethylimidazol¹⁾ verwandelt. Auch hier ergaben die Mischschmelzpunkte mit den entsprechenden Derivaten eines Methylimidazols aus Glukose keine Depression. Somit ist die Identität der einen aus Rhamnose erhaltenen Base mit dem 4(5)-Methylimidazol sicher bewiesen. Es wurden 48 g Methyl-imidazol-oxalat erhalten.

Das Filtrat des 4(5)-Methyl-imidazol-oxalats wurde zur Gewinnung der übrigen Basen eingedampft, der Rückstand mit Wasser aufgenommen und mit viel fester Pottasche versetzt. Die wässrige Lösung wurde dann, genau wie oben angegeben, so lange mit Äther extrahiert, bis eine Probe der Ausschüttelung sich mit ätherischer Oxalsäure nicht mehr trübte. Zur weiteren Trennung dieses Basengemisches haben wir uns der Pikrate bedient, da diese sich in ihrem Krystallisationsvermögen und in ihrer Löslichkeit wesentlich voneinander unterscheiden. Zu diesem Zweck wurde die ätherische Lösung der Basen mit einem kleinen Überschuß von ätherischer Pikrinsäurelösung versetzt und 2 Tage stehen gelassen. Die abgeschiedenen Pikrate wurden abgesaugt, mit etwas Äther gewaschen und aus heißem Wasser umkrystallisiert. Wir erhielten 3 Fraktionen. Die zuerst abgeschiedenen Krystalle (Pikrat I) wurden abgesaugt, ausgewaschen und getrocknet, und schmolzen unscharf gegen 113°. Aus der Mutterlauge erhielten wir ein Pikrat II vom Schmelzpunkt 136°, und schließlich beim Einengen und nach längerem Stehenlassen ein Pikrat III vom Schmelzpunkt 154°. Aus der ätherischen Lösung fiel beim Konzentrieren ein Pikrat IV aus, das ebenfalls wie das Pikrat I gegen 114° schmolz. Der Schmelzpunkt des Pikrats III stieg nach mehrmaligem Um-

¹⁾ Windaus, Chem. Ber., Bd. 42, S. 762 (1909).

krystallisieren aus heißem Wasser von 154° auf 159 — 160° . Dies ist der Schmelzpunkt des 4(5)-Methyl-imidazol-pikrats. Der Mischschmelzpunkt der beiden Stoffe zeigte keine Depression und bei der weiteren Untersuchung erwies sich das Pikrat III als 4(5)-Methyl-imidazol-pikrat. Die Analyse ergab folgende Werte:

3.189 mg Substanz: 0.649 ccm Stickstoff (716 mm, 19.5°).
 $C_{10}H_9N_5O_7$. Ber.: N = 22,51 %. Gef.: N = 22,37 %.

Das Pikrat II vom Schmelzp. 136° war die Hauptfraktion, etwa 20 g. Es wurde ebenfalls aus heißem Wasser umkrystallisiert und so in einheitlich aussehenden Krystallen vom Schmelzp. 141 — 142° erhalten. Dies ist der Schmelzpunkt des 2,4(5)-Dimethyl-imidazol-pikrats. Auch hier wurde der Mischschmelzpunkt genommen und keine Depression beobachtet. Um ganz sicher zu gehen, wurde aus dem Pikrat die freie Base isoliert. Sie schmolz bei 92° und der Mischschmelzpunkt mit dem von Windaus¹⁾ synthetisch dargestellten 2,4(5)-Dimethyl-imidazol blieb unverändert.

0,1530 g Substanz: 38,8 ccm N (15° , 748 mm).
 $C_8H_{10}N_2$. Ber.: N = 29,14 %. Gef.: N = 29,07 %.

Das Pikrolonat des 2,4(5)-Dimethyl-imidazols schmilzt bei ca. 263° unter vollständiger Zersetzung. Aus Wasser krystallisiert es in mikroskopisch feinen Nadeln, die büschelförmig angeordnet sind. Auch das Nitrat des 2,4(5)-Dimethyl-imidazols wurde noch bereitet. Es schmolz bei 133 — 134° und gab mit dem Nitrat des synthetisch gewonnenen Dimethyl-imidazols keine Depression.

Schließlich blieb zur Untersuchung noch das Pikrat I vom Schmelzpunkt 113° , das mit dem aus der ätherischen Lösung erhaltenen Pikrat IV vom Schmelzpunkt 114° vereinigt wurde. Beim Umkrystallisieren aus Wasser zeigte es eine große Neigung ölig auszufallen und war infolgedessen schwer zu reinigen. In diesem Pikrat vermuteten wir das Pikrat des Äthyl-imidazols, das nach Kolshorn²⁾ bei 117° schmelzen soll.

¹⁾ Chem. Ber., Bd. 39, S. 3889 (1906).

²⁾ Chem. Ber., Bd. 37, S. 2477 (1904).

Zum Vergleich haben wir das Äthyl-imidazol synthetisch hergestellt, und zwar auf einem anderen Wege als Kolshorn, nämlich aus dem Imidazoläthylalkohol¹⁾ durch Reduktion mit Jodwasserstoffsäure im Rohr. Das so erhaltene Äthyl-imidazol wurde in das Pikrat verwandelt, allein es erwies sich zu unserer Überraschung als verschieden von dem Produkt aus Rhamnose. Der Mischschmelzpunkt ergab eine Schmelzpunkts-erniedrigung von etwa 15°. Um ganz sicher zu gehen, haben wir Herrn Professor Gabriel gebeten, uns eine Probe des von seinem Schüler Kolshorn auf ganz anderem Wege erhaltenen Produkts zur Verfügung zu stellen. Herr Professor Gabriel hat die Liebenswürdigkeit gehabt, uns sein Pikrat zu schicken, wofür wir ihm vielmals danken. Das Pikrat zeigte ebenfalls mit unserem Pikrat I eine beträchtliche Schmelzpunkts-erniedrigung. Schließlich ergab die Analyse des Pikrates I, daß es noch ein Gemisch ist, da die Werte zwischen Formeln mit 11 und 12 Kohlenstoffatomen lagen.

4,227 mg Substanz: 6,48 mg CO₂ und 1,32 mg H₂O.

4,102 > > : 6,29 > > 1,30 > >

2,487 > > : 0,467 ccm N (733 mm, 19°).

4,898 > > : 0,876 > > (733 > 18°).

C₁₁H₁₁N₅O₇. Ber.: C = 40,59% H = 3,41% N = 21,54%

C₁₂H₁₃N₅O₇. > : > = 42,46 > = 3,86 > = 20,65

Gef.: > = 41,81, 41,82 > = 3,49, 3,55 > = 21,17, 21,11.

Wir haben darum das Pikrat I vom Schmelzpunkt 114° noch mehrmals sorgfältig umkrystallisiert und dabei in den ersten Fraktionen ein Pikrat erhalten, das scharf und konstant bei 154° schmolz und in citronengelben, langgestreckten, dünnen Nadelchen von ganz einheitlichem Aussehen krystallisierte. Es war verschieden von dem 4(5)-Methyl-imidazolpikrat vom Schmelzpunkt 159–160° und gab mit diesem eine beträchtliche Schmelzpunktsdepression. Wie die Analyse zeigte, ist es das Pikrat einer Base von der Formel C₆H₁₀N₂.

3,748 mg Substanz: 5,845 mg CO₂ und 1,34 mg H₂O.

3,601 > > : 0,654 ccm N (19,5°, 739 mm).

C₁₂H₁₃N₅O₇. Ber.: C = 42,46% H = 3,86% N = 20,65%

Gef.: > = 42,53 > = 4,00 > = 20,61

¹⁾ Chem. Ber., Bd. 44. S. 1723 (1911).

In dieser Base $C_6H_{10}N_2$ liegt höchst wahrscheinlich das gesuchte 2-Methyl-4(5)-Äthyl-imidazol vor. Neben dieser Formel wäre noch die eines 2,4,5-Trimethyl-imidazols in Betracht zu

ziehen,
$$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{C}-\text{NH} \\ \parallel \quad \diagdown \\ \text{CH}_3-\text{C}-\text{N} \end{array} \text{C}-\text{CH}_3.$$
 Wir haben darum diesen Stoff, der

bereits in der Literatur beschrieben ist,¹⁾ aus Diacetyl, Acetaldehyd und Ammoniak nach der üblichen Glyoxalinsynthese bereitet. Das Pikrat dieser Base schmilzt zwar ähnlich wie unser Pikrat, nämlich bei 157° ; mit dem Pikrat aus Rhamnose tritt indessen eine starke Schmelzpunktsdepression ein. Auch die Krystalle sehen unter dem Mikroskop anders aus; die Stoffe sind also bestimmt verschieden.

Lösung B.

Das Filtrat der Zinksalze wurde in einer großen Porzellanschale auf ein kleines Volumen eingedampft, dann mit Essigsäure bis zur deutlich sauren Reaktion versetzt und mit Schwefelwasserstoff bis zur vollständigen Ausfällung des Zinks behandelt. Das Zinksulfid wurde abfiltriert, die Lösung wieder eingedampft und nach Zusatz von verdünnter Schwefelsäure mit Äther und Essigester extrahiert. Dann wurde mit Baryumhydroxyd alkalisch gemacht, vom Baryumsulfat abfiltriert und wiederum zuerst mit Äther (I), darauf mit Essigester (II) ausgeschüttelt. Der Auszug (I) wurde zur Trockene eingedampft und hinterließ einen geringen Rückstand, der in Aceton gelöst und mit einer Lösung von Oxalsäure in Aceton als Oxalat gefällt wurde. Der Niederschlag wurde aus wässrigem Aceton umkrystallisiert, abgesaugt, mit Pottaschelösung versetzt und die entstandene Base mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Abdampfen des Äthers blieb ein Rückstand, der aus Methylalkohol umkrystallisiert wurde. Aus der Lösung schieden sich allmählich schöne, derbe prismatische Krystalle ab, die nach einiger Zeit abgesaugt und getrocknet wurden. Der Stoff schmolz unter Wasserverlust gegen 120° . Die Analyse ergab die Formel C_6H_7ON .

¹⁾ Chem. Ber., Bd. 21, S. 1415 (1888).

4,282 mg Substanz: 10,44 mg CO₂ und 2,50 mg H₂O.

4,140 „ „ : 10,09 „ „ „ 2,33 „ „

2,428 „ „ : 0,284 ccm N (20°, 733 mm).

C₈H₇ON. Ber.: C = 66,12% H = 6,47% N = 12,84%

Gef.: „ = 66,49, 66,47 „ = 6,53, 6,30 „ = 13,14

Wegen der sehr geringen Ausbeute ist es leider nicht möglich gewesen, dieses Produkt genauer zu untersuchen.

Der Essigesterauszug (II) hinterließ beim Konzentrieren sofort eine krystallinische Kruste; die Krystalle wurden mit etwas Essigester gewaschen, dann in Alkohol gelöst und die alkoholische Lösung mit viel Äther versetzt. Der Körper fiel in glänzenden farblosen Krystallnadeln aus und wurde abgesaugt und getrocknet. Die Krystalle sind in Wasser schwer löslich, leicht löslich dagegen in heißem Alkohol, unlöslich in Äther und Chloroform. Sie lösen sich leicht sowohl in Säuren als auch in Alkalien auf. Die Analyse ergab die Formel C₈H₁₁O₂N:

4,331 mg Substanz: 9,995 mg CO₂ und 2,82 mg H₂O.

4,221 „ „ : 9,71 „ „ „ 2,675 „ „

4,282 „ „ : 0,36 ccm N (20°, 719 mm).

3,287 „ „ : 0,279 „ „ (19,5°, 711 „).

C₈H₁₁O₂N. Ber.: C = 62,70% H = 7,24% N = 9,15%

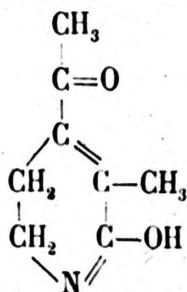
Gef.: „ = 62,94, 62,74 „ = 7,29, 7,09 „ = 9,27, 9,27.

Der Schmelzpunkt der Verbindung liegt über 300°. Im Vakuum sublimiert sie bei dieser Temperatur unzersetzt, Kohlensäure wird dabei nicht abgespalten. Die Substanz zeigt gegenüber Reagentien ein eigenartiges Verhalten. Mit Natronlauge entwickelt sie auch beim Erwärmen kein Ammoniak. Von Essigsäureanhydrid sowie von Benzoylchlorid und Kalilauge wird sie nicht angegriffen. Sie enthält also höchst wahrscheinlich tertiären Stickstoff. Sie reagiert nicht mit Semicarbazid oder Nitrophenylhydrazin, dürfte also wahrscheinlich keine Carbonylgruppe besitzen. Weiter ist sie vollständig indifferent gegen Diazomethan; sie enthält also vermutlich auch keine Carboxylgruppe. An der Luft ist sie beständig, dagegen reduziert sie sehr leicht ammoniakalische Silberoxydlösung sowie Sublimat und Soda. Fehlingsche Lösung wird dagegen nicht reduziert. Mit Eisenchlorid gibt die Substanz in größter Verdünnung eine

charakteristische Farbenreaktion, die zunächst rot ist, dann wird die Farbe blau und geht allmählich in grün über. In schwach alkalischer Lösung liefert sie mit Diazobenzolsulfosäure eine Orangefärbung. Mit Jod und Kalilauge entsteht sofort Jodoform, woraus zu schließen wäre, daß die Verbindung die

Gruppe $\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\underset{\text{---}}{\text{C}}}$ enthält.

Von dieser Verbindung erhielten wir ungefähr 3 g. Leider ist es nicht möglich, auf Grund der bisherigen Ergebnisse eine Konstitutionsformel für diesen interessanten Stoff aufzustellen. Vielleicht handelt es sich um ein Dioxycollidin oder um ein Pyridinderivat von der Formel



Die in der Arbeit angeführten Mikroanalysen nach Pregl hat großenteils Herr Dr. Hans Lieb in Graz ausgeführt, wofür wir ihm herzlich danken.