

201. A. Windaus und F. Knoop:

Ueberführung von Traubenzucker in Methylimidazol.

[Aus der medic. Abtheilung des Universitätslaboratoriums zu Freiburg i. B.]
(Eingegangen am 4. März 1905: mitgeth. in d. Sitzung von Hrn. C. Neuberg.)

Es ist bekannt, dass Traubenzucker unter dem Einfluss verdünnter Alkalien eine Reihe von Umlagerungen und Zersetzungen erleidet, die zur Bildung von Oxysäuren, z. B. von Milchsäure, führen¹⁾. Der Gedanke lag nahe, an Stelle von Alkalien Ammoniak zu verwenden, um so zu den entsprechenden Aminosäuren, z. B. zum Alanin, zu gelangen und hierdurch experimentell die Spaltungsproducte der Kohlenhydrate mit denjenigen der Eiweisskörper zu verknüpfen²⁾.

Da sich bei den ersten Versuchen herausstellte, dass Ammoniak in der Kälte zu langsam auf Traubenzucker einwirkt³⁾, haben wir das stärker dissociirte Zinkhydroxyd-Ammoniak⁴⁾ verwandt und sind hierbei zu dem bemerkenswerthen Resultat gelangt, dass durch dieses Reagens schon in der Kälte aus Traubenzucker in sehr reichlicher Menge eine sauerstofffreie Base gebildet wird, die sich als (α - oder β -) Methylimidazol (Methylglyoxalin),

$\text{CH}_3 \cdot \overset{\text{NH}}{\underset{\text{CH} \cdot \text{N}}{\text{C}}} = \text{CH}$, erwiesen hat.

Hierdurch ist eine enge genetische Beziehung zwischen zwei scheinbar so entfernten Klassen von Verbindungen wie den Zuckern und den Imidazolen aufgefunden, und wir glauben, dass dieser Zusammenhang auch das Interesse des Physiologen beanspruchen darf, da ja auch die physiologische Synthese der in der Natur verbreiteten Imidazolabkömmlinge⁵⁾ auf ähnlichem Wege über die Kohlenhydrate vor sich gehen könnte⁶⁾.

¹⁾ Hoppe-Seyler, diese Berichte 4, 346 [1871]; Schützenberger, Bull. Soc. chim. [2] 25, 289; Nencki und Sieber, Journ. für prakt. Chem. [2] 24, 498 [1881] u. s. w.

²⁾ Emil Fischer und Hermann Leuchs, diese Berichte 36, 25 [1903].

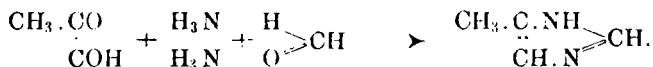
³⁾ Siehe hierzu Tauret, Bull. Soc. chim. [2] 44, 102 und [3] 17, 801; P. Brandes und C. Stöhr, Journ. für prakt. Chem. [2] 54, 481; C. A. Lobry de Bruyn, diese Berichte 28, 3082 [1895] u. s. w.

⁴⁾ Auch andere Metallhydroxyde, die mit Ammoniak keine complexen Verbindungen liefern, wirken ganz ähnlich, z. B. Kaliumhydroxyd und Ammoniak.

⁵⁾ A. Pinner und R. Schwarz, diese Berichte 35, 2449 [1902]; Herm. Pauly, Zeitschr. für physiol. Chem. 42, 513.

⁶⁾ Ueber einige physiologische Gesichtspunkte, die sich aus unserem Befunde ergeben, vergleiche man Hofmeister's Beitr. z. chem. Physiolog. u. Pathol. 6, Heft 8.

Weiterhin hat unser Befund Bedeutung zur Entscheidung der Frage nach den Zwischenproducten, die beim Uebergang von Traubenzucker in Milchsäure gebildet werden. Während sich Pinkus für das Acetol entschied¹⁾, sind Nef²⁾, Wohl³⁾ und Buchner⁴⁾ der Ansicht, dass der Traubenzucker zunächst in Glycerinaldehyd zerfällt und dieser weiterhin durch intermediäre Abspaltung und Anlagerung von Wasser in Methylglyoxal und Milchsäure übergehe. Dass nun Methyl-glyoxal thatsächlich ein Zwischenproduct bei dem Zerfall des Traubenzuckers darstellt, wird durch unsere Versuche bewiesen: denn nach der bekannten Synthese von Glyoxalinen aus *o*-Dicarbonylverbindungen, Formaldehyd und Ammoniak moss sich unser Methylimidazol aus Methylglyoxal, Formaldehyd und Ammoniak bilden.



Der Formaldehyd, der bei dieser Reaction theiligt ist, könnte ebenso wie der Glycerinaldehyd ein primäres Spaltungsproduct sein, und dies wäre interessant, weil dann die bekannte Synthese von Hexosen aus Formaldehyd einen reversiblen Process darstellen würde. Möglicherweise entsteht aber der Formaldehyd erst secundär aus Methylglyoxal, das hierbei in Essigsäure und Formaldehyd zerfällt⁵⁾.

Schliesslich sei bemerkt, dass sich aus 1 kg Traubenzucker ca. 200 g Zinksalz abscheiden, die ca. 100 g reines Methylimidazol liefern. Dadurch ist diese Base zu einem sehr leicht zugänglichen Ausgangsmaterial geworden, und Synthesen mit ihr erscheinen besonders verlockend.

Gut ausgewaschenes und abgepresstes Zinkhydroxyd aus 1 kg krystallisiertem Zinksulfat wurde in einer grossen Flasche in 1.5 kg wässrigem, 25-proc. Ammoniak gelöst, dann mit 1 kg festem Traubenzucker⁶⁾ versetzt und verschlossen bei gewöhnlicher Temperatur stehen gelassen. Die Lösung färbte sich gelb und allmählich braun und begann nach mehreren Tagen, ein feines, gelbbraunes Pulver abzusetzen. Der Niederschlag nahm langsam an Menge zu und wurde nach 6 Wochen von der überstehenden, tief braun gewordenen Flüssigkeit getrennt, ausgewaschen und auf Thon getrocknet. Unter

¹⁾ Diese Berichte 31, 33 [1898].

²⁾ Ann. d. Chem. 335, 254, 279 [1904].

³⁾ E. von Lippmann, Chemie der Zuckerarten 1904, 1891.

⁴⁾ Diese Berichte 38, 621 [1905].

⁵⁾ Analogien hierfür sind bekannt: so wird bei der Imidazobildung Glyoxal durch Ammoniak in Formaldehyd und Ameisensäure (R. Behrend und J. Schmitz, Ann. d. Chem. 277, 336), Diacetyl in Acetaldehyd und Essigsäure zerlegt (H. v. Pechmann, diese Berichte 21, 1416 [1888]) u. s. w. Ueber weitere Möglichkeiten siehe Nef, Ann. d. Chem. 335, 323.

⁶⁾ Es kann technischer Traubenzucker verwandt werden.

dem Mikroskop erschien er nicht krystallinisch; er war annähernd unlöslich in Wasser und verdünnter Natronlauge, leicht löslich in Mineralsäuren und in Essigsäure. Beim Erhitzen auf dem Platinblech erwies er sich als brennbar und hinterliess Zinkoxyd als Asche. Es handelte sich also augenscheinlich um ein Zinksalz; wir suspendirten dasselbe in heissem Wasser, fällten das Zink mit Schwefelwasserstoff und dampften das Filtrat vom Schwefelzink im Vacuum ein.

Die stark concentrirte Lösung hatte einen merkwürdigen, fischartigen Geruch und reagirte zu unserm Erstaunen stark basisch gegen Lakmus und Phenolphthalein. Wir hatten es also mit der Zinkverbindung einer Base zu thun; zur Isolirung der Letzteren sättigten wir nunmehr die Lösung mit Pottasche und behandelten sie im Schacherl-Extractionsapparat mit Aether. Während die Farbstoffe in der wässrigen Lösung zurückblieben, nahm der Aether die Base auf und hinterliess sie beim Eindampfen als schwach gelb gefärbtes Oel.

Dieses wurde zunächst mit Benzoylchlorid umgesetzt: 3 g Base + 60 ccm 10-proc. Natronlauge, wiederholt mit kleinen Mengen Benzoylchlorid versetzt und tüchtig geschüttelt, lieferten eine halbweiche Masse, die allmählich erstarrte; sie wurde abfiltrirt, ausgewaschen und aus Alkohol umkrystallisirt; lange Nadeln, Schmp. 142°, wenig löslich in Wasser und Aether, leicht löslich in Alkohol und Aceton.

0.2500 g Sbst.: 0.6678 g CO₂, 0.1316 g H₂O. — 0.1591 g Sbst.: 0.4252 g CO₂, 0.0840 g H₂O. — 0.1914 g Sbst.: 0.5118 g CO₂, 0.1023 g H₂O. — 0.1952 g Sbst.: 17.8 ccm N (18°, 742 mm). — 0.1610 g Sbst.: 14.6 ccm N (18°, 744 mm).
C₁₇H₁₆N₂O₂. Ber. C 72.81, H 5.76, N 10.02.

Gef. » 72.85, 72.93, 72.93, » 5.92, 5.91, 6.01, » 10.28, 10.25.

Molekulargewichtsbestimmung. 0.563 g Sbst.: 15.6 g absoluter Alkohol, 0.140^o Erhöhung.

C₁₇H₁₆N₂O₂. Ber. M 280. Gef. M 296.

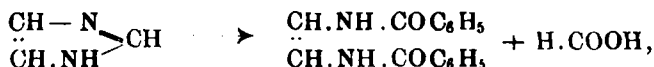
Beim Zusammenbringen einer Chloroformlösung der Substanz mit Brom wird Letzteres momentan absorbirt, ohne dass eine Bromwasserstoffentwicklung bemerkbar würde.

Um die Menge des aufgenommenen Halogens quantitativ zu bestimmen, wurde die Hübl'sche Methode angewendet und hierbei festgestellt, dass 0.3950 g Benzoylkörper 0.367 g Jod aufnahmen, während sich für die Addition von 2 Atomen Jod an C₁₇H₁₆N₂O₂ 0.357 g Jod berechnen. Ein anderer Versuch mit Brom ergab, dass 0.3970 g Benzoylkörper 0.228 g Brom verbrauchten, während sich 0.227 g berechnen.

Daraus geht hervor, dass die Substanz C₁₇H₁₆N₂O₂ das Dibenzoylderivat eines Propendiamins, C₃H₈N₂, darstellt, und unsere Base sollte dann das zugehörige, ungesättigte Diamin sein. Indessen fanden wir alsbald Thatsachen auf, die mit dieser Annahme schwer vereinbar waren. Zunächst ergab die freie Base beim Behandeln mit

Chloroform und Kalilauge nicht die geringste Isonitrilreaction; noch merkwürdiger war es, dass sie mit Essigsäureanhydrid und mit Benzolsulfochlorid überhaupt nicht reagirte. Schliesslich aber zeigte sie auch eine Beständigkeit, wie sie bei einem ungesättigten Diamin durchaus unerwartet war. So wurde die Base weder durch Erhitzen mit Jodwasserstoffsäure, noch durch Behandeln mit Natriamalgam reducirt, ebenso vertrug sie andauerndes Kochen mit verdünnten Alkalien oder Säuren; vor allem war sie gegen salpetrige Säure, sowie gegen kochende, 30-procentige Salpetersäure oder Chromsäurelösung indifferent.

Dies alles führte uns zu der Ueberzeugung, der Benzoylkörper könne kein einfaches Derivat, sondern müsse ein Spaltungsproduct der ursprünglich vorhandenen Base sein. Wir erinnerten uns dann, dass die leichte Spaltbarkeit durch Benzoylchlorid und Natronlauge eine besonders charakteristische Eigenthümlichkeit der Imidazole darstellt¹⁾,



und dies brachte uns zu der Ueberzeugung, unsere Base müsse das Derivat eines Imidazols sein. Diese Annahme wurde dann bestätigt, als es uns gelang, die Base zur Krystallisation zu bringen.

Dies geschah in der Weise, dass der ätherische Basenextract mit ätherischer Oxalsäure vollständig gefällt wurde. Das abfiltrirte, mit Aether ausgewaschene Oxalat wurde durch wiederholtes Umkrystallisiren aus 75-procentigem Aceton vollkommen gereinigt und schmolz dann bei 205—206° unter Zersetzung. Aus diesem wurde die Base mit Kalilauge wieder in Freiheit gesetzt und mit Aether extrahirt. Beim Eindunsten im Vacuum hinterliess der Aether nunmehr ein vollkommen farbloses Oel, das nach kurzer Zeit zu einer weissen, geruchlosen Krystallmasse erstarrte. Die Krystalle sind hygroskopisch, leicht löslich in Wasser und Alkohol, schwerer in Aether. Schmp. 56°.

0.1907 g Sbst.: 0.4105 g CO₂, 0.1271 g H₂O. — 0.1940 g Sbst.: 58.4 ccm N (15°, 736 mm).

(C₇H₅N)_x. Ber. C 58.45, H 7.36, N 34.19.

Gef. » 58.68, » 7.46, » 34.14.

Molekulargewichtsbestimmung: 0.270 g Sbst.: 16.03 g absol. Alkohol, 0.251⁰ Erhöhung.

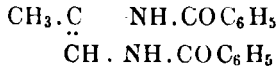
C₄H₅N₃. Ber. M 82. Gef. M 77.

Ein ähnliches Methylimidazol ist bereits von Gabriel und Pinkus²⁾ erhalten und als Oel beschrieben worden. Vor kurzem haben Jowett und Potter³⁾ mitgetheilt, dass es in den festen Zu-

¹⁾ E. Bamberger und B. Berlé, Ann. d. Chem. 273, 342.

²⁾ Diese Berichte 26, 2205 [1893]. ³⁾ Journ. chem. Soc. 83, 464.

stand überzuführen sei und bei 55° schmelze. Das Chloraurat und das Nitrat, das Gabriel erhalten hat, stimmen in Bezug auf Schmelzpunkt und Löslichkeit mit den entsprechenden Producten unserer Base überein. Eine uns von Hrn. Prof. Gabriel freundlichst zugesandte Probe seines Nitrats ergab auch bei directem Vergleich Identität. Unsere Base ist demgemäss mit dem von Gabriel beschriebenen (α - oder β -) Methylimidazol identisch und liefert bei der Spaltung mit Benzoylchlorid und Natronlauge folgendes Dibenzoylpropendiamin



Es wurden noch folgende Derivate dargestellt:

Das Hydrochlorat, das äusserst hygroskopisch ist, giebt ein in kaltem Wasser ziemlich schwer lösliches, in Nadeln krystallisirendes Chloroplatinat vom Schmp. 206°.

0.1518 g Sbst.: 0.0516 g Pt.

(C₄H₆N₂)₂H₂PtCl₆. Ber. Pt 33.96. Gef. Pt 33.99.

Das Pikrat wurde durch Fällen der ätherischen Lösung der Base mit ätherischer Pikrinsäure erhalten und aus Wasser umkrystallisirt. Schmp. 159—160°.

0.2048 g Sbst.: 0.2896 g CO₂, 0.062 g H₂O. — 0.1614 g Sbst.: 31.8 ccm N (14°, 743 mm).

C₄H₆N₂·C₆H₃N₃O₇. Ber. C 38.55, H 2.91, N 22.55.
Gef. » 38.57, » 3.39, » 22.66.

Ueber eine Reihe neuer Derivate des Methylimidazols wird später berichtet. Auch sind wir damit beschäftigt, die anderen Producte zu isoliren, die bei der Behandlung von Traubenzucker mit Zinkhydroxyd und Ammoniak entstehen. Hierunter befindet sich auch in merklicher Menge das gewöhnliche Saccharin, das durch seinen Schmelzpunkt und die Analyse identificirt wurde.

0.2795 g Sbst.: 0.4558 g CO₂, 0.1625 g H₂O.

C₆H₁₀O₅. Ber. C 44.42, H 6.22.
Gef. » 44.48, » 6.50.