

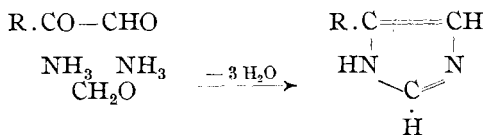
30. Shiro Akabori: Synthese von Imidazol-Derivaten aus α -Amino-säuren, I. Mittel.: Eine neue Synthese von Desamino-histidin und ein Beitrag zur Kenntnis der Konstitution des Ergothioneins.

[Aus d. Chem. Institut d. Kaiserl. Universität Sendai, Japan.]

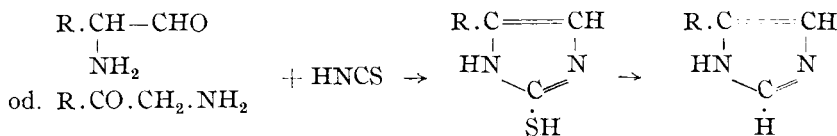
(Eingegangen am 3. Dezember 1932.)

Die in der Natur vorkommenden Imidazol-Derivate sind an Zahl verhältnismäßig gering, aber es sind biologisch wichtige Verbindungen, die alle, ihrer Struktur nach betrachtet, einen Substituenten in der 4-Stellung haben (wie Histidin, Histamin, Hercynin usw.), während manche auch in der 3-Stellung eine Methylgruppe aufweisen (wie Pilocarpin, Methyl-histidin usw.). Deshalb sind die in der 4-Stellung substituierten Imidazol-Derivate auch für die synthetische Forschung von großer Wichtigkeit und bieten ein gewisses Interesse.

Es gibt bisher zwei allgemeine Methoden zur Synthese von Imidazol-Derivaten, die in der 4-Stellung einen Substituenten enthalten. Die eine ist die Radiziszewskische¹⁾ Reaktion, nach der Glyoxal-Derivate mit Ammoniak und Formaldehyd kondensiert werden:



Die andere Methode ist die von Wohl und Marckwald²⁾, nach der Amino-aldehyde oder Amino-ketone mit Rhodanwasserstoffsäure zu 2-Mercapto-imidazol-Derivaten kondensiert werden, die dann durch Oxydation zu den Imidazolen selbst entschweifelt werden:



Pyman³⁾ hat nach dieser Methode verschiedene wichtige Imidazol-Derivate synthetisch gewonnen. Aber da sowohl Glyoxal-Derivate, als auch Amino-aldehyde und Amino-ketone schwer zu erhalten sind, so hatte man bisher die synthetische Darstellung von Imidazol-Derivaten mit einigen Ausnahmen als schwierig zu betrachten. Später zeigten dann Neuberg⁴⁾, Fischer⁵⁾, sowie Fischer und Kametaka⁶⁾, daß die saure wäßrige Lösung eines α -Amino-säure-esters durch Natrium-amalgam leicht zum Amino-aldehyd reduziert wird. Ich benutzte diesen Umstand zur Synthese und konnte aus α -Amino-säuren einige wichtige Imidazol-Derivate darstellen. Zunächst habe ich aus einfachen Amino-säuren, nämlich aus Glykokoll

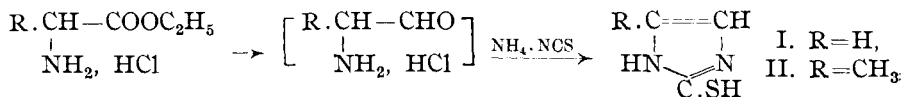
¹⁾ B. 15, 2706 [1882], 16, 487 [1883].

²⁾ B. 22, 568 [1889], 25, 2359 [1892]; s. a. Gabriel u. Pinkus, B. 26, 2206 [1893].

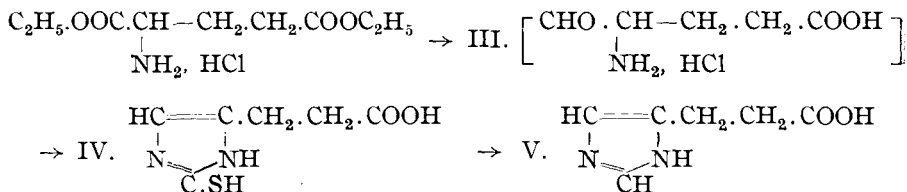
³⁾ Journ. chem. Soc. London 99, 668, 1368, 2172 [1911], 127, 581 [1925].

⁴⁾ B. 41, 956 [1908]. ⁵⁾ B. 41, 1021 [1908]. ⁶⁾ A. 365, 7 [1909].

und Alanin, das 2-Mercapto-imidazol (I) und 2-Mercapto-4-methyl-imidazol (II) erhalten:



Hierbei braucht man den Amino-aldehyd nicht rein abzutrennen, sondern man läßt direkt auf die Lösung, die durch Reduktion des betr. Esters gewonnen wird und Fehlingsche Lösung stark reduziert, Rhodanwasserstoffsäure einwirken. Dann habe ich zur Synthese von Desamino-histidin (β -Imidazolyl-propionsäure) dieselbe Behandlung mit der Glutaminsäure vorgenommen:



Zur Darstellung des Glutaminsäure-diäthylesters habe ich anfangs Fischers⁷⁾ Methode benutzt; da sie aber eine große Menge Alkohol erfordert, habe ich dann die Glutaminsäure unter vermindertem Druck bis gegen 190° erhitzt und sie so in die Pyrrolidon-carbonsäure verwandelt. Diese wurde in Alkohol gelöst und nach Einleiten von Chlorwasserstoff gekocht. Auf diese Weise kann man mit einer weitaus geringeren Menge Alkohol die Veresterung ausführen. Die Lösung des Glutaminsäure-diäthylester-Hydrochlorids wird selbst unterhalb -10° von Natrium-amalgam leicht reduziert, aber es ist mir nicht gelungen, die Glutamin-aldehydsäure rein abzutrennen. Deshalb versuchte ich den Glutaminsäure-äthylester in Pyrrolidon-carbonsäure-äthylester zu verwandeln, diesen durch Natrium-amalgam zum α -Pyrrolidon- α -aldehyd zu reduzieren und dann weiter mit Salzsäure in Glutamin-aldehydsäure überzuführen. Jedoch war der Pyrrolidon-carbonsäure-äthylester durch Natrium-amalgam nicht zu reduzieren; ich ließ deshalb Ammoniumrhodanid auf die durch die Reduktion des Glutaminsäureesters erhaltene Lösung gleich nach der Reduktion einwirken und kam so zur β -[2-Mercapto-imidazolyl]-propionsäure (IV). Die reine Verbindung ist aus wäßriger Lösung leicht krystallisierbar; die Krystalle scheiden sich mit 1 Mol. H₂O aus und schmelzen bei 205–206.5°. Wenn man die β -[2-Mercapto-imidazolyl]-propionsäure mit Ferrichlorid oder Wasserstoff-superoxyd oxydiert, so wird sie leicht zu Desamino-histidin entschweifelt. Obgleich das Desamino-histidin schon von Knoop und Windaus⁸⁾, sowie von Pyman⁹⁾ synthetisch dargestellt worden ist, halte ich meine Methode doch für biochemisch interessant, da sie weitaus einfacher als die der genannten Forscher ist und man nach ihr aus natürlichen Amino-säuren durch eine

⁷⁾ B. 34, 453 [1901].

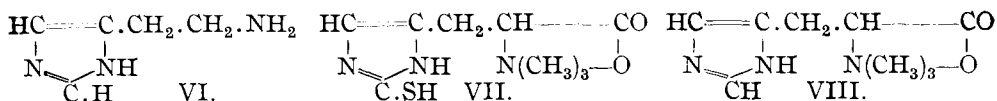
⁸⁾ Beitr. chem. Physiol. Pathol. 7, 144 [1905]; C. 1905, II 831.

⁹⁾ Journ. chem. Soc. London 99, 1386 [1911].

milde Reaktion zur Synthese gelangen kann. Windaus und Vogt¹⁰⁾ haben die Curtiussche Reaktion auf das Desamino-histidin angewendet und auf diesem Wege das Histamin (VI) selbst erhalten.

Da ich kein Präparat von Desamino-histidin zur Mischprobe verfügbar hatte, gedachte ich, verschiedene Derivate desselben darzustellen, um ihre Eigenschaften mit den in der Literatur beschriebenen zu vergleichen. Nach der Methode von Windaus und Vogt gewonnenes Desamino-histidin führte ich über den Äthylester und das Hydrazid in Histamin über, bereitete dann das Dipikrat des Histamins und mischte es mit einem aus Histamin von Grübler hergestelltem Pikrat, wobei der Schmelzpunkt nicht sank. Die oben erwähnte β -[2-Mercapto-imidazoly]-propionsäure (IV) ist zwar in der Literatur noch nicht beschrieben, steht aber doch zu dem von Tanret¹¹⁾ im Mutterkorn aufgefundenen Ergothionein der Struktur nach in enger Beziehung, das, wie später Newton, Benedikt und Dakin¹²⁾ fanden, ein gewöhnlicher Bestandteil des Blutes der Säugetiere ist. Diese Verbindung hat dementsprechend von neuem das Interesse der Biochemiker auf sich gezogen.

Unter der Annahme, die Muttersubstanz des Ergothioneins sei das 2-Mercapto-histidin, haben Ashley und Harington¹³⁾ das letztere vor kurzem synthetisch dargestellt und seine Eigenschaften untersucht. Dem Ergothionein ist von Barger und Ewins¹⁴⁾ die Formel VII gegeben worden. Nach ihren Versuchen erfolgt der Übergang in Hercynin (VIII) quantitativ, wenn man das Ergothionein mit Ferrichlorid oxydiert. In die [Mercapto-imidazoly]-acrylsäure (IX) geht es unter Trimethylamin-Entwicklung über, wenn man es mit konz. Alkali erhitzt; aus dem Mercapto-Derivat erhält man dann durch Oxydation mit Salpetersäure die Imidazoly-acrylsäure (X) selbst.



Es ist mithin klar, daß Ergothionein seiner Struktur nach ein Mercapto-Derivat des Hercynins ist; die Stellung der Mercaptogruppe ist allerdings noch nicht genau bestimmt. Daraus, daß es durch Oxydation leicht entschwefelt wird, und aus der Farbenreaktion¹⁵⁾ kann man nur vermuten, daß es vielleicht ein 2-Mercapto-imidazol-Derivat ist; trifft dies zu, so besteht der Unterschied zwischen der [Mercapto-imidazoly]-acrylsäure, die von Barger und Ewins gewonnen wurde, und meiner [2-Mercapto-imidazoly]-propionsäure nur darin, daß die eine Säure eine Doppelbindung enthält und die andere nicht. Ich behandelte deshalb das Ergothionein mit Alkali, erhielt so die [Mercapto-imidazoly]-acrylsäure und reduzierte diese mit Natrium-

¹⁰⁾ B. 40, 3691 [1907].

¹¹⁾ Ann. Chim. Phys. [8] 18, 114 [1909].

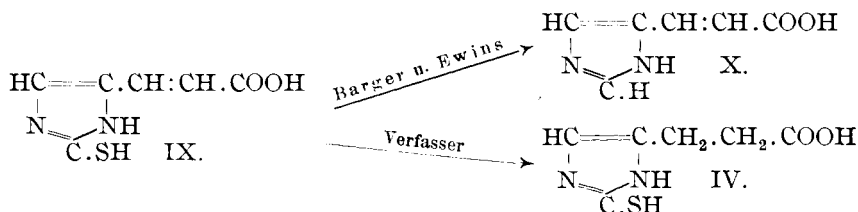
¹²⁾ Journ. biol. Chem. 72, 367 [1927].

¹³⁾ Journ. chem. Soc. London 1930, 2586.

¹⁴⁾ ibid. 99, 2376 [1911].

¹⁵⁾ Hunter, ibid. 1930, 2343.

amalgam, wobei die Mercaptogruppe ganz unverändert blieb und die [2-Mercapto-imidazoly]-propionsäure entstand:



Die hierbei erhaltene schwefel-haltige Säure läßt sich aus Wasser als $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_2\text{N}_2\text{S} + \text{H}_2\text{O}$ abscheiden und zeigt den Schmp. 205—206.5°. Sie ist identisch mit der aus Glutaminsäure synthetisch bereiteten, denn der Schmelzpunkt zeigt beim Mischen keine Depression. Hierdurch ist die Stellung der Mercaptogruppe im Ergothionein festgestellt.

Beschreibung der Versuche.

Synthese des 2-Mercapto-imidazols aus Glykokoll.

Zu 7.5 g Glykokoll werden 300 ccm 50% Chlorwasserstoff enthaltender absol. Alkohol hinzugefügt, hierauf wird 1 Stde. auf dem Wasserbade gekocht und nach Zugabe von 100 ccm Benzol auf etwa 100 ccm konzentriert. Nach Zusatz von 70 g Eis und Abkühlen mittels einer Kältemischung auf mehr als -10° werden nunmehr unter energischem Rühren 400 g 2.3-proz. Natrium-amalgam langsam eingeworfen, während man 5-n. Salzsäure aus einem Scheidetrichter eintröpfelt, um die Lösung sauer zu halten. Nach beendetem Einwerfen des Amalgams rührt man noch ein wenig weiter, trennt dann vom Quecksilber, filtriert und konzentriert unter vermindertem Druck auf etwa 70 ccm; nach Hinzugabe von 15 g Ammoniumrhodanid wird schließlich auf dem Wasserbade zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 300 ccm 95-proz. Alkohol aufgenommen, der Alkohol wieder abdestilliert, der Rückstand in wenig Wasser gelöst und nach Entfärben mit aktiver Kohle stehen gelassen. Da sich hierbei keine Krystalle ausscheiden, wird die Lösung in 260 ccm bei 50° gesättigter Quecksilberchlorid-Lösung eingegossen. Zu dem Niederschlag (25 g) werden 400 ccm 2-n. Salzsäure hinzugefügt; dann wird wieder durch Einleiten von Schwefelwasserstoff zerlegt, das Filtrat vom Quecksilbersulfid auf dem Wasserbade konzentriert und nach dem Entfärben in der Kälte stehen gelassen, wobei sich prismatische Krystalle ausscheiden. Ausbeute 1.8 g. Aus der Mutterlauge kann man weitere 1.7 g gewinnen. Aus Wasser umkrystallisiert: Schmp. 225—227°, nach Marckwald¹⁶⁾ 222°.

2.089 mg Sbst.: 0.426 ccm N (14.5°, 751.9 mm). — 5.959 mg Sbst. (bei 100—105° unt. vermindert. Druck getrocknet): 0.886 mg Gewichtsverlust, 11.783 mg BaSO_4 .

$\text{C}_3\text{H}_4\text{N}_2\text{S} + \text{H}_2\text{O}$. Ber. N 23.72, H_2O 15.25, S 27.15.

Gef. „ 23.90, „ 14.87, „ 27.16.

¹⁶⁾ B. 25, 2359 [1892].

Synthese des 2-Mercapto-4-methyl-imidazols aus Alanin.

Zu 9 g *d,l*-Alanin (0.1 Mol.) werden 150 ccm absol. Alkohol hinzugefügt; unter Abkühlen mit Wasser wird dann trockner Chlorwasserstoff (12 g) eingeleitet, auf dem Wasserbade $\frac{1}{2}$ Stde. gekocht und nach Zusatz von 50 ccm Benzol durch Destillation auf etwa 50 ccm konzentriert. Dann fügt man 30 g Eis und 30 ccm Wasser hinzu, kühlt mittels einer Kältemischung auf unterhalb -10° ab und wirft unter tüchtigem Rühren 300 g 2.3-proz. Natrium-amalgam langsam ein; gleichzeitig fügt man 5-n. Salzsäure tropfenweise hinzu, um die Lösung sauer zu halten. Nach beendetem Amalgam-Zusatz rührt man noch ungefähr $\frac{1}{2}$ Stde. weiter, trennt vom Quecksilber und filtriert. Zu diesem Filtrat, das Fehlingsche Lösung stark reduziert, werden 15 g Ammoniumrhodanid hinzugefügt; dann wird auf dem Wasserbade zur Trockne eingedampft, der Rückstand mit 200 ccm 95-proz. Alkohol vermischt, gekocht, nach dem Erkalten filtriert und aus dem Filtrat der Alkohol abdestilliert. Der Rückstand wird in 50 ccm Wasser gelöst, durch Kochen mit aktiver Kohle entfärbt und dann mit Eis abgekühlt, wobei sich bräunlichgelbe Krystalle ausscheiden. Das aus Wasser umkrystallisierte Produkt schmilzt bei $245-246^{\circ}$. Die Mutterlauge der ersten Krystallisation wird mit einer gesättigten Lösung von Quecksilberchlorid versetzt und der Niederschlag mit Schwefelwasserstoff zerlegt; so gewinnt man weitere 0.7 g Krystalle. Ausbeute an Rohprodukt 44%. Huntersche Diazo-Reaktion stark positiv¹⁷⁾. Nach Gabriel und Pinkus¹⁸⁾ ist der Schmelzpunkt des 2-Mercapto-4-methyl-imidazols $242-245^{\circ}$.

2.45 mg Sbst.: 0.530 ccm N (15° , 751 mm). — 7.411 mg Sbst.: 14.861 mg BaSO₄, C₄H₆N₂S. Ber. N 24.55, S 28.10. Gef. N 25.34, S 27.54.

Glutaminsäure-diäthylester-Hydrochlorid.

85 g Glutaminsäure werden unter vermindertem Drucke 2 Stdn. bei $190-195^{\circ}$ gehalten und so in Pyrrolidon-carbonsäure übergeführt. Dann gibt man 250 ccm absol. Alkohol hinzu, sättigt mit trockenem Chlorwasserstoff bei Zimmer-Temperatur, fügt weitere 200 ccm absol. Alkohol hinzu und kocht 3 Stdn. auf dem Wasserbade. Die Lösung wird unter Zusatz von 50 ccm Benzol unter normalem Druck destilliert, bis der größte Teil des Benzols entfernt ist, und dann unter vermindertem Druck der Alkohol abdestilliert. Hierauf wird das so erhaltene sirupöse Glutaminsäure-diäthylester-Hydrochlorid wieder in 425 ccm absol. Alkohol gelöst und aufbewahrt.

β -[2-Mercapto-imidazolyl]-propionsäure (IV).

50 ccm einer alkohol. Lösung des obigen Glutaminsäure-diäthylester-Hydrochlorids, die 10 g Glutaminsäure entsprachen, werden mit 100 ccm Wasser verdünnt und durch eine Kältemischung unterhalb -10° gehalten; unter heftigem Rühren wirft man dann 250 g 2.5-proz. Natrium-amalgam innerhalb ungefähr 1 Stde. in kleinen Portionen ein; gleichzeitig fügt man 5-n. Salzsäure tropfenweise hinzu, um die Lösung sauer zu halten. Man fährt mit dem Rühren noch $\frac{1}{2}$ Stde. fort und filtriert die vom Quecksilber abgetrennte Lösung. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck zum Sirup konzentriert und mit 50 ccm 95-proz. Alkohol vermischt. Unlösliches Kochsalz wird abfiltriert; hiernach wird wiederum unter vermindertem Druck der

¹⁷⁾ Journ. chem. Soc. London 1930, 2343.

¹⁸⁾ B. 26, 2197 [1893].

Alkohol abdestilliert, der Rückstand in 500 ccm Wasser aufgenommen, mit einer Lösung von 26 g Kaliumrhodanid in 30 ccm Wasser versetzt und auf dem Wasserbade zur Trockne eingedampft.

Der Rückstand wird mit 60 ccm 95-proz. Alkohol erwärmt, nach dem Erkalten filtriert, die unlösliche Substanz mit ein wenig Alkohol gewaschen, das Filtrat mit der Waschflüssigkeit zusammengebracht und daraus der Alkohol abdestilliert. Wird der Rückstand in Wasser gelöst und nach dem Entfärben mit aktiver Kohle 10-proz. Quecksilbersulfat-Lösung in 10-proz. Schwefelsäure zugefügt, so scheidet sich ein weißer Niederschlag aus. Ruft weiterer Zusatz von Quecksilbersulfat keinen neuen Niederschlag hervor, so filtriert man nach längerem Stehen. Der Niederschlag wird mit 200 ccm Wasser verrührt und durch Einleiten von Schwefelwasserstoff zersetzt. Wird die filtrierte Lösung auf dem Wasserbade abgedampft und in der Kälte stehen gelassen, so scheiden sich weiße, nadelförmige Krystalle ab. Ausbeute 3,5 g. Schmp. 203—205⁰, nach mehrfachem Umlösen aus Wasser 205—206,5⁰.

6.270 mg Sbst.: 8.724 mg CO₂, 3.021 mg H₂O. — 6.117 mg Sbst., bei 80—90⁰ unt. vermindert. Druck getrocknet: 0.559 mg Gewichtsverlust. — 4.210 mg Sbst.: 0.510 ccm N (19.8⁰, 749.7 mm). — 0.1686 g Sbst.: 0.1335 g BaSO₄.

C₆H₈O₂N₂S + H₂O. Ber. C 37.86, H 5.30, H₂O 9.48, N 14.73, S 16.86.

Gef. „ 37.95, „ 5.39, „ 9.14, „ 13.87, „ 16.89.

Als ich zum ersten Mal die β-[2-Mercapto-imidazolyl]-propionsäure bereitete, mußte ich die oben beschriebenen, mühsamen Operationen durchführen; nachdem aber einmal Krystalle dieser Verbindung gewonnen waren, konnte ich das Verfahren wie folgt vereinfachen; auch hatte ich besseren Erfolg, als ich statt Kaliumrhodanid Ammoniumrhodanid benutzte. 100 ccm einer alkohol. Lösung von Glutaminsäure-diäthylester-Hydrochlorid (entsprechend 20 g Glutaminsäure) wurden in derselben Weise wie oben mit 500 g 2.5-proz. Natrium-amalgam reduziert. Nach beendeter Reaktion wurde die Lösung unter vermindertem Druck auf etwa 150 ccm konzentriert, von Ungelöstem abfiltriert, mit einer Lösung von 40 g Ammoniumrhodanid in 50 ccm Wasser vermischt und auf dem Wasserbade zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde mit 250 ccm absol. Alkohol erwärmt, nach dem Erkalten filtriert, aus dem Filtrat der Alkohol abdestilliert, dann in 100 ccm Wasser gelöst, mit aktiver Kohle entfärbt und nach Zusatz einer kleinen Menge kristallisiertem β-[2-Mercapto-imidazolyl]-propionsäure im Eisschrank stehen gelassen. Hierbei schieden sich allmählich Krystalle aus. Nach etwa 7 Stdn. filtrierte man. Ausbeute 10.5 g = 40% d. Th.

Die β-[2-Mercapto-imidazolyl]-propionsäure ist in warmem Wasser leicht löslich und scheidet sich beim Abkühlen in weißen Nadeln mit 1 Mol. Krystallwasser wieder aus. Die Nadeln sind leicht löslich in Alkohol und Essigsäure; die HünTERSche Farbenreaktion ist stark positiv.

Desamino-histidin (β-Imidazolyl-propionsäure).

a) Oxydation mit Ferrichlorid. 5 g β-[2-Mercapto-imidazolyl]-propionsäure werden in 50 ccm Wasser suspendiert; dann wird eine Lösung von 43 g Ferrichlorid in 70 ccm Wasser hinzugefügt, 1/2 Stde. auf siedendem Wasserbade erhitzt, verd. Schwefelsäure in solcher Menge hinzugegeben, daß ihre Konzentration auf 5% ansteigt, und dann mit einer Lösung von 70 g Phosphorwolframsäure in 70 ccm Wasser vermischt, wobei sich ein weißer Niederschlag ausscheidet, den man aus 5-proz. Schwefelsäure umkristallisiert.

Das Desamino-histidin-Phosphorwolframat scheidet sich dann in weißen, nadelförmigen Krystallen aus; diese werden mit 100 ccm Wasser und einer Lösung von 50 g kryst. Bariumhydroxyd in 150 ccm heißem Wasser noch längere Zeit auf dem Wasserbade erwärmt. Der filtrierte Niederschlag wird mit 50 g Bariumhydroxyd und wenig Wasser im Mörser verrieben und dann filtriert. Beide Filtrate werden zusammengebracht; nach genügendem Einleiten von Kohlendioxyd wird filtriert, das Barium durch Zusatz von ein wenig Schwefelsäure völlig entfernt und das Filtrat auf dem Wasserbade zur Trockne eingedampft; hierbei hinterbleiben 2.8 g einer Krystallmasse. Ausbeute 77% d. Th. Nach dem Umlösen aus wasser-haltigem Butylalkohol liegt der Schmp. bei 206—208°.

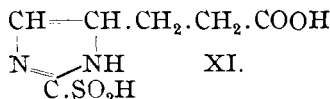
4.745 mg Sbst.: 8.985 mg CO₂, 2.364 mg H₂O. — 4.569 mg Sbst.: 8.603 mg CO₂, 2.457 mg H₂O. — 2.563 mg Sbst.: 0.448 ccm N (21.4°, 759.6 mm). — 2.243 mg Sbst.: 0.397 ccm N (21.2°, 759.8 mm).

C₆H₈O₂N₂. Ber. C 51.40, H 5.76, N 20.00.

Gef. „ 51.64, 51.57, „ 5.68, 6.02, „ 20.24, 20.52.

Chloroplatinat: Rotbraune, dicke Täfelchen aus Wasser; Schmp. 208—209°; stimmt mit der Beschreibung von Knoop und Windaus überein.

b) Oxydation mit Wasserstoffsperoxyd: 5 g β -[2-Mercaptoimidazolyl]-propionsäure werden in 50 ccm Wasser suspendiert und unter Eiskühlung und Rühren 90 ccm 3-proz. Wasserstoffsperoxyd tropfenweise zugefügt. Die Säure löst sich allmählich auf, die Lösung wird zuerst gelb und dann wieder farblos. Dabei sieht man, daß sich eine kleine Menge durchsichtiger Krystalle in Täfelchen auf dem Boden abscheidet. Diese Krystalle riechen stark nach Schwefeldioxyd und gehen durch gelindes Erwärmen mit Wasser unter lebhafter Schwefeldioxyd-Entwicklung in Lösung; sie dürften die Desamino-histidin-2-sulfinsäure (XI) sein.



Die Reaktionsflüssigkeit wird unter vermindertem Druck auf ungefähr $\frac{1}{3}$ ihres Volumens konzentriert, mit überschüssigem Bariumcarbonat gekocht und dann filtriert. Nachdem das Barium mit ein wenig Schwefelsäure völlig entfernt ist, wird zur Trockne verdampft und mit wenig Alkohol gewaschen. So erhält man 2.5 g Desamino-histidin. Ausbeute 65% d. Th.

Desamino-histidin-äthylester: 10 g Desamino-histidin werden in 150 ccm absol. Alkohol suspendiert; hiernach wird trockner Chlorwasserstoff eingeleitet, 6 Stdn. auf dem Wasserbade gekocht und nach Zusatz von 50 ccm Benzol so weit abdestilliert, bis man 100 ccm Destillat gewonnen hat. Dann wird der Alkohol unter vermindertem Druck fast völlig abdestilliert, der Rückstand mit Eiswasser gelöst, mit 100 ccm Äther überdeckt, unter Abkühlen mittels einer Kältemischung 50-proz. Kaliumcarbonat-Lösung im Überschuß zugefügt und die ätherische Schicht abgetrennt. Die wäßrige Schicht wird weiter mehrmals mit Äther geschüttelt, die ätherische Lösung mit Magnesiumsulfat getrocknet und mit einer ätherischen Lösung von Oxalsäure versetzt, wobei sich das Oxalat des Desamino-histidin-äthylesters abscheidet. Aus Methylalkohol krystallisiert es in weißen Schuppen vom Schmp. 159—160° (nach Windaus und Vogt: 158°). Der freie Ester ist eine zähe Flüssigkeit, Sdp._{0.05-0.07} 143—152°.

Desamino-histidin-hydrazid: Werden 11.3 g Desamino-histidin-äthylester mit 8.5 g 50-proz. wäßrigem Hydrazin-Hydrat 12 Stdn. gekocht, dann im Schwefelsäure-Exsiccator unter vermindertem Druck stehen gelassen, bis das überschüssige Hydrazin vollständig vertrieben ist, so bleibt das Hydrazid als Krystallmasse zurück. Diese wird aus 50 ccm absol. Alkohol umgelöst. Schmp. 142—143° (nach Windaus und Vogt: 142°). Ausbeute 8 g = 77% d. Th.

Histamin.

5 g Desamino-histidin-hydrazid werden fein gepulvert, in 25 ccm absol. Alkohol suspendiert und mit Eis gekühlt; nach Zusatz von 3,8 g Butylnitrit (Sdp. 77°) werden dann unter heftigem Rühren 20 ccm einer 70-proz. Lösung von Chlorwasserstoff in absol. Alkohol tropfenweise zugegeben, wodurch sich das Hydrazid allmählich auflöst. Dann bleibt die Lösung 1 Stde. bei Zimmer-Temperatur stehen; hiernach wird 8 Stdn. auf dem Wasserbade gekocht und nach dem Entfärben mit aktiver Kohle zur Trockne eingedampft. Das so gewonnene Histamin-Dichlorhydrat bildet hygroscopische Krystalle, die sich bei 241—246° unter Aufschäumen zersetzen. Aus der Lösung in wenig Wasser scheidet Pikrinsäure das Histamin-Dipikrat aus. Ausbeute 10,7 g = 58% d. Th. Das Salz läßt sich aus Wasser umkrystallisieren. Schmp. 236—238° unt. Zers. Ein Dipikrat aus Histamin der Grübler-Gesellschaft zeigte denselben Schmelzpunkt.

2,47 mg Sbst.: 0,497 ccm N (28°, 752,3 mm). — 2,76 mg Sbst.: 0,555 ccm N (28°, 752,9 mm).

$C_5H_9N_3$, $2C_6H_3O_7N_3$. Ber. N 22,15. Gef. N 22,70, 22,69.

 β -[2-Mercapto-imidazolyl]-acrylsäure.

1 g Ergothionein wird mit 22 ccm 50-proz. Kaliumhydroxyd 12 Min. gekocht. Wird dann nach dem Erkalten mit Wasser auf etwa das 3-fache Volumen verdünnt und mit verd. Salzsäure stark sauer gemacht, so scheidet sich ein hellgelber, amorpher Niederschlag aus (0,5 g). Wenn man diesen aus viel Essigsäure umkrystallisiert, bilden sich hellgelbe Nadelchen vom Zers.-Pkt. 280—285°. Sie sind in allen Lösungsmitteln schwer löslich, was mit der Beschreibung von Barger und Ewins übereinstimmt.

Reduktion der β -[2-Mercapto-imidazolyl]-acrylsäure: 0,5 g der Säure werden in 20 ccm Wasser suspendiert und auf 50—60° gehalten; unter heftigem Durchrühren wirft man dann 30 g 2,3-proz. Natriumamalgam ein, während man Essigsäure tropfenweise hinzufügt, um das Alkali zu neutralisieren. Die entstandene Flüssigkeit wird nach Zusatz überschüssiger Essigsäure filtriert und das Filtrat mit einer Lösung von 10 g Quecksilberchlorid in 50 ccm warmem Wasser versetzt; der sich hierbei ausscheidende weiße Niederschlag wird mit 80 ccm Wasser verrührt und mit Schwefelwasserstoff behandelt. Wird hiernach vom Quecksilberchlorid abfiltriert, auf dem Wasserbade auf etwa 5 ccm konzentriert und in der Kälte stehen gelassen, so scheiden sich 0,4 g farbloser Nadeln ab, die, aus Wasser umkrystallisiert, bei 204,5—206° schmelzen. Eine Mischprobe mit aus Glutaminsäure synthetisch dargestellter β -[2-Mercapto-imidazolyl]-propionsäure zeigte den gleichen Schmelzpunkt.

5,537 mg Sbst. (bei 88—90° unter vermindert. Druck getrocknet): Gew.-Verlust 0,522 mg, 0,689 ccm N (11,3°, 755,5 mm). — 0,0771 g Sbst.: 0,0982 g BaSO₄.

$C_6H_8N_2O_2S + H_2O$. Ber. H₂O 9,42, N 14,73, S 16,86. Gef. H₂O 9,43, N 15,05, S 17,49.

Auch an dieser Stelle möchte ich Hrn. Prof. R. Majima für seine freundliche Unterstützung herzlich danken.