

377. Robert Breuer: Ueber das freie Chitosamin.

[Aus Prof. J. Mauthner's chem. Labor. in der Allg. Poliklinik in Wien.]

(Eingegangen am 15. August.)

Trotz aller Mühe, welche auf das Studium des salzsauren Chitosamins (Glucosamins) bereits verwendet worden ist, sind die positiven Ergebnisse der Beschäftigung mit diesem Salz, eines chemisch wie physiologisch gleich interessanten, stickstoffhaltigen Kohlehydrates bis jetzt recht spärliche.

Zwar haben Tiemann¹⁾ und später E. Fischer und Tiemann²⁾ in umfassenden Arbeiten die Säuren kennen gelehrt, welche bei der Oxydation des Chitosamins und der ihm zu Grunde liegenden Hexose entstehen; aber andererseits ist nicht nur dieser Zucker selbst, die Chitose, bis jetzt nur in Gestalt eines Syrups erhalten worden und seine Stellung im System der Zuckerarten eine durchaus unklare, sondern es ist auffallenderweise bis jetzt nicht einmal gelungen, aus dem schön krystallisirten Chitosaminchlorhydrat die freie Base in analysirbarer Form zu erhalten oder andere Salze derselben darzustellen, als eben das salzsaure und das bromwasserstoffsäure Salz, welche direct aus dem Chitin beim Erhitzen mit den betreffenden concentrirten Säuren abgespalten werden. — Von Derivaten des Chitosamins selbst ist mit Ausnahme der oben erwähnten Säuren eigentlich nur eine Anzahl von Benzoylverbindungen bekannt; das Phenylglucosazon, welches aus dem salzsauren Salz mittels essigsäuren Phenylhydrazins erhalten werden kann, verdankt seine Entstehung wahrscheinlich bereits einer Umlagerung³⁾. Als Derivat des salzsauren Salzes ist hier noch das Oxim des Chitosaminchlorhydrates zu erwähnen, welches vor einiger Zeit von Winterstein⁴⁾ dargestellt wurde.

Im Folgenden wird das freie Chitosamin beschrieben, welches unter Anwendung eines Kunstgriffes leicht in sehr guter Ausbeute und krystallisirter Form aus dem Chlorhydrat erhalten werden kann. Auch ich bin zunächst in einer endlosen Reihe von Versuchen, die Salzsäure durch Silber- oder Quecksilber-Verbindungen, Aetz- und kohlen saure Alkalien, Ammoniak etc. abzuscheiden, zu nichts Anderem als mehr oder weniger farblosen Syrupen gelangt, die nicht krystallisirten und mit Salzsäure kein Chitosaminchlorhydrat regenerirten. Ich zweifle gleich Tiemann⁵⁾ daran, dass diese Syrupe⁶⁾ unzersetzte freie Base überhaupt enthalten haben (die Gründe hierfür siehe unten). Auch gelang es mir ebenso wie Tiemann auf keine Weise,

¹⁾ Diese Berichte 17, 246; 19, 1257; 27, 118.

²⁾ Diese Berichte 27, 138.

³⁾ l. c. 2.

⁴⁾ Diese Berichte 29, 1392.

⁵⁾ Diese Berichte 17, 241.

durch Umsetzung mit einem Salz irgend einer organischen oder anorganischen Säure aus dem salzsauren Chitosamin zu analysirbaren entsprechenden Chitosaminsalzen zu gelangen.

Dagegen führten schliesslich Versuche zum Ziele, welche bezweckten, in wasserfreier Lösung zu arbeiten. Da zu vermuthen war, dass das freie Chitosamin in Alkohol, Chloroform etc. unlöslich sein würde, musste, um es von dem entstehenden Chlorhydrat trennen zu können, zur Umsetzung eine Base benutzt werden, deren salzsaures Salz in einem dieser Lösungsmittel löslich ist. Hierzu eignet sich vortrefflich das Diäthylamin, dessen Chlorhydrat von Alkohol leicht und von Chloroform sehr leicht aufgenommen wird und daher durch Waschen mit diesen Lösungsmitteln unschwer entfernt werden kann.

Im Anschluss an die Beschreibung des freien Chitosamins soll dann zunächst über einige Salze desselben und eine Anzahl von Derivaten, welche daraus erhalten werden konnten, berichtet werden.

Chitosamin.

Reines Chitosaminchlorhydrat wurde zunächst nach Tiemann's¹⁾ Vorschrift durch Lösen in ca. 80-procentigem Alkohol vom Gyps vollkommen befreit. Eine heisse, concentrirte, wässrige Lösung dieses reinen Präparates wurde unter Umrühren in die 10–15-fache Menge kalten, absoluten Alkohols gegossen; es erfolgt dann die Ausscheidung in Form feiner Krystallfitter; diese feine Vertheilung des salzsauren Salzes erleichtert die folgende Umsetzung mit Diäthylamin sehr wesentlich.

5 g in dieser Weise dargestellten trocknen Chlorhydrates wurden mit ca. 60 ccm käuflichen absoluten Alkohols übergossen, 2.5 g Diäthylamin (Kahlbaum) zugefügt und nun in verschlossener Flasche bei Zimmertemperatur 24 Stunden geschüttelt. Nach dieser Zeit wurden Flüssigkeit und Niederschlag durch Absaugen getrennt, der letztere wurde nochmals in Alkohol suspendirt, neuerdings eine kleine Menge Diäthylamin und einige ccm Chloroform zugefügt und durch weitere 17 Stunden geschüttelt. Dann wurde wieder abgesaugt und der blendend weisse, pulverige Niederschlag mit Alkohol, Chloroform und zuletzt mit Alkohol-Aether gründlich gewaschen.

Erwies sich dann etwa die Substanz als noch nicht vollkommen chlorfrei, so wurde die eben geschilderte Behandlung noch ein drittes Mal wiederholt.

Man erhält so die freie Base in Form eines äusserst feinen, lockeren, aus feinsten Nadeln bestehenden Pulvers, welches bei der Analyse ohne Weiteres befriedigende Zahlen liefert. Die Ausbeute

¹⁾ Diese Berichte 27, 118.

betrug ca. 90 pCt. der theoretisch berechneten Menge. Für die Analyse aus siedendem Methylalkohol umkrystallisirt, lieferte es folgende Zahlen:

$C_8H_{13}NO_5$. Ber. C 40.22, H 7.26, N 7.82.

Gef. » 40.10, » 7.23, » 8.04.

Die Bestimmung des Molekulargewichtes nach der Gefrierpunktmethode im Beckmann'schen Apparat ergab bei Verwendung von Wasser als Lösungsmittel:

Wasser: 20.0 g — a) 0.0942 Substanz: Gefrierpunktd Depression 0.055°, b) 0.3085 Substanz: Depression 0.185°. Daraus ergibt sich für a) $M = 158$, für b) $M = 156$. Berechnet ist $M = 179$.

Das Chitosamin löst sich ausserordentlich leicht in Wasser zu einer farblosen, alkalisch reagirenden Flüssigkeit; es ist schwer löslich in kaltem und heissem Aethyl- und kaltem Methyl-Alkohol; in kochendem absolutem Methylalkohol löst es sich und zwar in ca. 38 Theilen desselben; es lässt sich aus diesem Lösungsmittel, allerdings unter ziemlich grossen Verlusten, umkrystallisiren und wird dann in Gestalt schöner, bis $1\frac{1}{2}$ mm langer, farbloser Nadelchen erhalten. In Chloroform, Aether etc. ist es unlöslich.

Im Capillarröhrchen erhitzt, bräunt es sich bei 105° und schmilzt unter schwacher Braunfärbung und Zersetzung bei 110°.

Specifisches Drehungsvermögen. I. 0.2508 g Substanz, in 25 ccm Wasser gelöst, drehten im 2 dm-Rohre bei Natriumlicht unmittelbar nach der Lösung um $\alpha = 0.976^\circ$ nach rechts; nach zwei Tagen war $\alpha = +1.010^\circ$. Daraus berechnet sich $[\alpha]_D = +48.64$ (resp. 50.39). II. 0.7455 Substanz, in 20 ccm Wasser gelöst: α unmittelbar nach der Lösung = $+3.51^\circ$, nach 18 Stunden = $+3.64^\circ$. Daraus ergibt sich $[\alpha]_D = +47.08$ (resp. 48.83). — Es scheint demnach, dass das spec. Drehungsvermögen bei stärkerer Concentration etwas geringer ist.

Ob die geringe Zunahme des Drehungsvermögens, welche in beiden Fällen bei fortgesetzter Beobachtung eintrat, auf Multirotation oder auf beginnende Zersetzung zurückzuführen ist, lässt sich wohl nicht mit Sicherheit entscheiden. — Einer über 48 Stunden hinaus ausgedehnten Beobachtung wurde durch starke Dunkelfärbung der Lösung eine Grenze gesetzt.

Vollkommen trocken (über Schwefelsäure) aufbewahrt, hält sich das Chitosamin monatelang unverändert. Aber schon in verschlossenen Gläsern gehalten, färbt es sich nach kurzer Zeit gelblich und ist nach mehreren Wochen zu einer intensiv braun gefärbten, krümeligen Masse umgewandelt. Noch schneller vollzieht sich diese Veränderung beim freien Liegen an der Luft. In wässriger Lösung vollends erfolgt die Zersetzung ungemein rasch, und zwar tritt hierbei Abspaltung von Ammoniak ein. Wenn eine frisch bereitete, wässrige Chitosamin-

lösung unter eine Glocke über verdünnte Salzsäure gestellt wird, so ist in letzterer nach einigen Tagen mit aller Sicherheit Ammoniak nachzuweisen. Erwärmen beschleunigt diese Ammoniakabspaltung sehr wesentlich. Einstündiges Kochen genügte in einem Versuch, um so 10 pCt. des in der verwendeten Chitosaminmenge enthaltenen Stickstoffs abzuspalten. — Dass die Zersetzung, welche die Base unter dem Einfluss des Wassers erleidet, aber eine noch viel vollständigere ist, als sie in den eben erwähnten Versuchen zum Ausdruck gelangt, geht daraus hervor, dass Chitosamin, welches durch einige Zeit in Wasser gelöst war, die Fähigkeit verliert, die eminent krystallisationsfähigen Halogensalze, vor Allem das Chlorhydrat, zu regeneriren.

Versetzt man eine frisch bereitete, wässrige Chitosaminlösung mit Salzsäure und dampft ein oder fällt mit Alkohol, so erhält man vollkommen reines Chlorhydrat in den charakteristischen schönen Krystallen.

Bleibt hingegen die Lösung ca. 24 Stunden stehen oder wird sie durch kurze Zeit auf dem Wasserbad erwärmt, so ist nach dem Versetzen mit Salzsäure durch Alkohol keine krystallisirte Fällung mehr zu erhalten, und beim Eindampfen hinterbleibt eine tief braunschwarz gefärbte, humusartige, schmierige Masse.

Diese ausserordentliche Empfindlichkeit gegen Wasser ist wohl auch der Grund, warum alle früheren Versuche, das Chitosamin darzustellen (bei denen durchweg mit wässrigen Lösungen gearbeitet wurde), scheiterten, während die oben beschriebene Methode, welche unter Ausschluss von Wasser zu arbeiten gestattet, zum Ziele führt¹⁾. Wie bereits erwähnt, hatte Tiemann zweifellos Recht mit der Vermuthung, dass die von Anderen und ihm selbst erhaltenen Syrupe, welche Chitosamin enthalten sollten, unveränderte freie Base überhaupt nicht oder doch nur mehr in äusserst geringer Menge enthielten.

Mit der leichten Zersetzlichkeit hängt wohl auch die ausserordentlich stark reducirende Wirkung des freien Chitosamins zusammen. Es reducirt alkalische und auch neutrale Lösungen von Salzen der Schwermetalle selbst in der Kälte nach kurzer Zeit.

Die Fällungsreactionen der Base (mit Bleisalzen, mit alkoholischem Kali etc.) sind bereits von dem Studium des Chlorhydrats her bekannt.

¹⁾ Ein analoges Verfahren dürfte vielleicht auch die Darstellung anderer Basen ermöglichen, welche wegen ihrer ausserordentlichen Zersetzlichkeit bisher nur in Form ihrer Salze erhalten werden konnten, z. B. die des Amidoacetaldehyds. Ueber die weitgehende Aehnlichkeit im Verhalten dieses einfachsten Amidoaldehyds und des Chitosamins vergl. E. Fischer, diese Berichte 26, 95.

Erwähnt sei noch, dass beim Erwärmen mit essigsauerm Phenylhydrazin Phenylglucosazon gebildet wird, offenbar unter derselben stereochemischen Umlagerung, welche Fischer und Tiemann bezüglich des analogen Verhaltens des salzsauren Salzes wahrscheinlich gemacht haben.

Salze.

Chlorhydrat. Dass dasselbe aus einer frisch bereiteten wässrigen Lösung der Base zurückgewonnen werden kann, wurde bereits oben erwähnt.

Das Bromhydrat erhält man vollkommen rein beim Versetzen einer methylalkoholischen Lösung der freien Base mit starker Bromwasserstoffsäure. Es gleicht in Krystallform und allen übrigen Eigenschaften vollkommen dem Salz, welches Tiemann direct aus dem Chitin durch Behandeln mit heisser, concentrirter Bromwasserstoffsäure erhalten hat. Eine Brombestimmung ergab:

$C_6H_{14}NO_5Br$. Ber. Br 30.70. Gef. Br 30.49.

Das Jodhydrat wird in analoger Weise erhalten, wenn methylalkoholische Chitosaminlösung mit starker Jodwasserstoffsäure und hierauf mit Aether versetzt wird. Es scheidet sich hierbei in schönen, farblosen Plättchen aus; dieselben sind in Wasser sowie in absolutem Methyl- und Aethyl-Alkohol löslich. Beim langsamen Verdunsten einer wässrigen oder alkoholischen Lösung über Schwefelsäure kann das Salz in prachtvollen, grossen, glasglänzenden Platten erhalten werden. Es bräunt sich, im Capillarröhrchen erhitzt, über 135° und zersetzt sich bei ca. 165° ohne scharfen Schmelzpunkt unter Abscheidung schwarzer, theeriger Producte.

$C_6H_{14}NO_5J$. Ber. J 41.28. Gef. J 40.91.

Ein Sulfat konnte in analoger Weise krystallisirt erhalten werden.

Oxalat. Versetzt man eine frisch bereitete Lösung des Chitosamins in möglichst wenig Wasser mit einem kleinen Ueberschuss einer absolut-alkoholischen Oxalsäurelösung und hierauf mit Alkohol und Aether, so fällt das neutrale Oxalat zunächst als Oel aus, welches beim Reiben mit dem Glasstab alsbald krystallinisch erstarrt und durch nochmaliges Lösen in wenig Wasser und Fällen mit Alkohol und Aether in Gestalt feinsten Nadeln rein erhalten werden kann. Beim Erhitzen im Capillarröhrchen beginnt es sich zwischen 145° und 150° zu bräunen und schmilzt bei ca. 153° unter starker Zersetzung.

Es löst sich leicht in Wasser, nicht in Alkohol, Aether etc.

$C_{14}H_{38}N_2O_{14}$ (neutr. Oxalat). Ber. C 37.50, H 6.25, N 6.25.
Gef. » 37.27, » 6.06, » 6.39.

In analoger Weise konnte ein Citrat und ein Tartrat erhalten werden.

Ein krystallisirtes Acetat darzustellen ist mir bisher nicht gelungen.

Derivate.

Monoacetylchitosamin. Versetzt man eine eben erkaltete concentrirte Lösung von Chitosamin in absolutem Methylalkohol mit einem Ueberschuss von Essigsäureanhydrid und nach mehrstündigem Stehen bei Zimmertemperatur mit absolutem Aether, so lange sich die entstehende Trübung beim Umschütteln löst, so krystallisirt die genannte Verbindung binnen 24 Stunden in schönen, farblosen, zu Gruppen vereinigten, bis 3 mm langen, dicken Nadeln aus. Dieselben wurden aus siedendem, absolutem Methylalkohol umkrystallisirt.

$C_8H_{15}NO_6$. Ber. C 43.44, H 6.78, N 6.34.

Gef. » 43.19, » 6.97, » 6.79.

Die Verbindung löst sich leicht in Wasser und in kochendem Methylalkohol; sie bräunt sich beim Erhitzen über 150° ; bei ca. 190° zersetzt sie sich ohne scharfen Schmelzpunkt.

Oxim. 4.6 g salzsaures Hydroxylamin wurden in 25 ccm absoluten Methylalkohols heiss gelöst und hierzu eine Lösung von 1.5 g Natrium in 20 ccm absoluten Methylalkohols gefügt. Nach dem Erkalten und Absaugen vom Chlornatrium wurde die absolut-alkoholische Hydroxylaminlösung mit weiteren 20 ccm absoluten Methylalkohols verdünnt, auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt und portionenweise 6 g reines Chitosamin eingetragen. Die schwach gelblich gefärbte Lösung wurde mit einigen Tropfen absoluten Aethers versetzt und schied bis zum nächsten Tage harte, prismatische Krystalle des Oxims aus.

$C_6H_{14}N_2O_5$. Ber. C 37.11, H 7.22, N 14.43.

Gef. » 36.94, » 6.82, » 14.23.

Die Verbindung lässt sich aus absolutem Methylalkohol leicht umkrystallisiren; sie bräunt sich beim Erhitzen im Röhrchen etwas unter 100° und schmilzt nicht ganz scharf bei 127° . — Sie giebt die Reactionen der übrigen Oxime der Zuckerarten (löst frischgefälltes Kupferoxydhydrat mit rothvioletter Farbe, spaltet beim Erhitzen mit starker Lauge Cyanalkali ab etc.).

Eine mit der eben beschriebenen identische Verbindung konnte erhalten werden, wenn das Oxim des salzsauren Chitosamins, welches nach der Angabe von Winterstein¹⁾ dargestellt worden war, in feinkrystallisirter Form in Alkohol suspendirt mit Diäthylamin be-

¹⁾ Diese Berichte 29, 1392.

handelt wurde, wie oben für die Darstellung der freien Base aus dem Chlorhydrat angegeben ist. Die beiden Präparate stimmten in Löslichkeit, Schmelzpunkt etc. vollkommen überein.

Diphenylhydrazon. Diese Verbindung aus der freien Base in krystallisirter Form darzustellen, ist mir bis jetzt nicht gelungen. Dagegen kann sie aus dem Chitosaminchlorhydrat bei genauer Einhaltung folgender Vorschrift gewonnen werden.

Reines, salzsaures Chitosamin wurde in möglichst wenig Wasser gelöst, die genau äquivalente Menge absolut-äthylalkoholischer Kalilauge zugesetzt und hierauf durch eine halbe Stunde trockne Kohlensäure eingeleitet und etwas geglühte Pottasche zugefügt. Die alkoholische Lösung wurde von der dicken, wässrigen Pottasche- und Chlorkalium-Lauge abgossen und mit einer der verwendeten Menge Chitosamin gleichen Gewichtsmenge Diphenylhydrazin versetzt. Nach 48-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde mit Petroläther überschichtet und im Laufe einiger Stunden krystallisirte nun an der Grenze der beiden Flüssigkeitsschichten das Diphenylhydrazon in schönen, langen, farblosen Nadeln aus. Dieselben wurden durch Absaugen isolirt, mit absolutem Alkohol gewaschen und, da sie aus keinem Lösungsmittel ohne Zersetzung umkrystallisirt werden konnten, ohne Weiteres analysirt.

$C_{18}H_{23}N_3O_4$. Ber. C 62.61, H 6.66, N 12.17.
Gef. » 62.18, » 6.53, » 12.00.

Die Verbindung löst sich in warmem Wasser unter Zersetzung; aus verdünntem Alkohol konnte sie gleichfalls nicht umkrystallisirt werden. In absolutem Alkohol, Aether, Chloroform etc. ist sie unlöslich. Beim Erhitzen bräunte sie sich über 140° und schmolz unter Zersetzung bei 162° .

Semicarbazon¹⁾. Semicarbazidchlorhydrat (Kahlbaum) wurde in möglichst wenig Wasser gelöst und mit der berechneten Menge Natrium in absolut äthylalkoholischer Lösung versetzt. Nach dem

¹⁾ Das Semicarbazon des Traubenzuckers, das, soviel ich sehen kann, noch nicht beschrieben worden ist, wurde bei einem Vorversuch zur Darstellung der entsprechenden Chitosaminverbindung erhalten. In eine, wie oben beschrieben aus Semicarbazidchlorhydrat und Natriumäthylat bereitete, alkoholische Lösung von freiem Semicarbazid wurde unter Erwärmen die berechnete Menge reiner Glucose portionenweise eingetragen, mit etwas Aether versetzt und erkalten gelassen. Die Verbindung krystallisirte dann in schönen farblosen Nadeln aus, die aus absolutem Methylalkohol umkrystallisirt wurden und bei 175° unter Zersetzung schmolzen.

$C_7H_{15}N_3O_6$. Ber. C 35.44, H 6.83, N 17.72.
Gef. » 35.57, » 6.46, » 17.79.

Erkalten wurde vom ausgeschiedenen Kochsalz abgesaugt und mit absolutem Alkohol nachgewaschen. In die Lösung von freiem Semicarbazid wurde unter Erhitzen auf dem Wasserbad etwa $\frac{3}{4}$ der äquivalenten Menge Chitosaminchlorhydrat eingetragen und soviel Wasser zugefügt, dass sich Alles löste. Die Lösung blieb 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen und wurde dann im Vacuum bei ca. 50° eingeengt. Der erhaltene Syrup erstarrte beim Stehen über Schwefelsäure nach mehreren Tagen krystallinisch. Aufstreichen auf Thonplatten und Umkrystallisiren aus ca. 90-procentigem Alkohol liefert das Semicarbazon des Chitosaminchlorhydrates in feinen farblosen Nadeln; dasselbe löst sich leicht in Wasser, nicht in absolutem Methyl- und Aethyl-Alkohol; beim Erhitzen im Capillarröhrchen beginnt es bei 140° sich zu färben und zersetzt sich zwischen 160 und 170° ohne scharfen Schmelzpunkt.

$C_7H_{17}N_4O_5Cl$. Ber. N 20.56, Cl 12.96.

Gef. „ 21.04, „ 12.51.

Durch Behandeln mit Diäthylamin konnte aus der eben beschriebenen Verbindung, in analoger Weise wie das freie Chitosamin aus seinem Chlorhydrat, das Semicarbazon des freien Chitosamins dargestellt werden, nur ist hier Digestion des feingepulverten salzsauren Salzes mit der alkoholischen Diäthylaminlösung in der Wärme erforderlich. Die Verbindung lässt sich gleichfalls aus starkem Alkohol umkrystallisiren und wurde ebenfalls in kleinen, farblosen, zu Gruppen vereinigten Nadeln erhalten. Sie schmilzt unter starker Zersetzung bei 165° .

$C_7H_{16}N_4O_5$ Ber. N 23.73. Gef. N 24.06.

Alle drei beschriebenen Semicarbazone geben beim Erhitzen der wässrigen Lösung mit Benzaldehyd alsbald eine Ausscheidung von Benzalsemicarbazon.

Ich bin gegenwärtig mit Versuchen beschäftigt, an der Hand der oben geschilderten Erfahrungen über das Chitosamin und mit Hilfe der beschriebenen neuen Verbindungen zur Chitose zu gelangen und von dem Oxim der freien Base aus den Abbau des Chitosamins zu erreichen.