

178—179° und Bariumsalz; das entsprechende 3-Jodderivat, Schmp. 190—191°; 3-Amino-4-dimethylamino-1-benzoësäure-methyl-ester, Schmp. 56°; Monoacetyl-derivat, Schmp. 103—104° und Pikrat desselben Esters, Schmp. gegen 187°.

Genf, Organisches Laboratorium der Universität, Juli 1907.

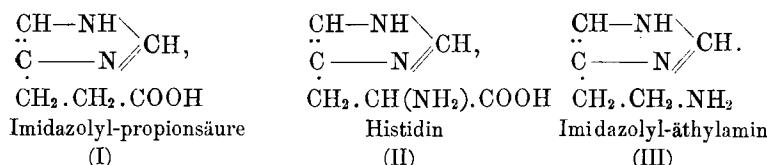
527. A. Windaus und W. Vogt: Synthese des Imidazolyl-äthylamins.

[Aus der Medizin. Abteilung des Universitätslaboratoriums Freiburg i. B.]

(Eingegangen am 3. August 1907.)

Durch den Nachweis, daß sowohl unter den Alkaloiden (Pilocarpin¹) als auch unter den Kernen der Eiweißkörper (Histidin²) Imidazolderivate vorkommen, hat diese Körperlasse für den Chemiker und für den Physiologen ein neues Interesse gewonnen, und dies um so mehr, als inzwischen ein merkwürdiger Übergang von den Zuckerarten zu Imidazolabkömmlingen aufgefunden worden ist³). Wir haben darum auf diesem noch wenig bearbeiteten Gebiete eine synthetische Untersuchung in Angriff genommen, die als Vorarbeit für die künstliche Darstellung von Histidin und Pilocarpin dienen soll.

Als Ausgangsmaterial verwandten wir bei den hier zu beschreibenden Versuchen die Imidazolyl-propionsäure (I), die von Knoop und Windaus aus Glyoxylpropionsäure, Formaldehyd und Ammoniak synthetisiert worden ist, und die sich identisch erwiesen hat mit einer Säure, die aus dem Histidin (II) beim Ersatz der Aminogruppe durch Wasserstoff entsteht⁴).



¹⁾ Pinner, diese Berichte **35**, 2444 [1902]; Jowett, Journ. Chem. Soc. **83**, 438.

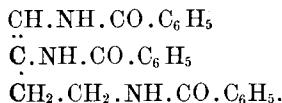
²⁾ Pauly, Ztschr. für physiol. Chem. **42**, 513; Knoop und Windaus, Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. **7**, 144 und **8**, 406; F. Knoop, ebenda **10**, 111.

³⁾ A. Windaus und F. Knoop, diese Berichte **38**, 1166 [1905]; Windaus, ebenda **40**, 799 [1907].

⁴⁾ Knoop und Windaus, Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. **7**, 144.

Wir haben die Imidazolylpropionsäure in ihren Ester und letzteren nach dem Verfahren von Curtius über Hydrazid, Azid und Urethan in Imidazolyläthylamin (III) übergeführt.

Das Imidazolyl-äthylamin ist eine zweisäurige Base, die schön krystallisierte Salze bildet und die identisch sein muß mit einer Verbindung, die aus dem Histidin durch Abspaltung von Kohlensäure hervor- gehen sollte. Durch Benzoylchlorid und Natronlauge wird Imidazolyl- äthylamin ebenso leicht wie Imidazol selbst aufgespalten¹⁾ und liefert hierbei das Tribenzoat eines Butentriamins folgender Konstitution:



Wir haben diese eigenartige Substanz noch nicht genau untersucht.

Wir teilen die bisher erhaltenen Resultate schon jetzt mit, weil wegen der schwierigen Zugänglichkeit des Ausgangsmaterials die Untersuchung nur langsam fortschreitet und auch von anderer Seite an der Synthese des Histidins gearbeitet wird.

10 g Imidazolylpropionsäure werden mit 150 ccm einer 15-prozen- tigen alkoholischen Salzsäure 6 Stunden unter Rückfluß gekocht und dann der überschüssige Alkohol im Wasserbad abdestilliert. Der Rückstand, der aus dem salzauren Salz des Imidazolyl-propion- säureesters besteht, wird unter starker Kühlung mit gesättigter Pottaschelösung versetzt, und der Ester durch mehrmaliges Ausschütteln mit einem Gemisch aus 3 Teilen Äther und 1 Teil 95-prozentigem Alkohol extrahiert. Zur vollständigen Reinigung wird er in das schön krystallisierende oxalsäure Salz übergeführt. Zu diesem Zweck wird die ätherische Lösung (nach dem Trocknen mit entwäs-

¹⁾ Über die Aufspaltung des Imidazolkerns läßt sich bisher das folgende angeben: Imidazol sowie seine in α - oder β -Stellung substituierten Alkylhomologen werden durch Natronlauge und Benzoylchlorid leicht gespalten. (Bamberger und Berlé, Ann. d. Chem. **273**, 342; s. auch Heller, diese Berichte **37**, 3112 [1904].

Durch einen in μ -Stellung befindlichen Alkylrest wird die Aufspaltung sehr erschwert (Ann. d. Chem. **273**, 349).

Tertiäre Imidazole werden durch Natronlauge und Benzoylchlorid nicht verändert. (Diese Berichte **35**, 2448 [1902].)

Imidazolderivate, die in der Seitenkette eine Carboxylgruppe tragen, werden, soweit die bisherigen Untersuchungen ein Urteil erlauben, nicht aufgespalten. [Imidazoldicarbonsäure (Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. **8**, 406), Imidazolylpropionsäure (S. Fränkel, ebenda **8**, 160), Imidazolylalanin]. Imidazolyläthylamin dagegen wird sehr leicht gespalten.

sertem Natriumsulfat) mit ätherischer Oxalsäurelösung in geringem Überschuß versetzt, das ausgefällte Oxalat nach einigem Stehen abfiltriert und mit Äther ausgewaschen. Es ist leicht löslich in Wasser, weniger löslich in Methylalkohol, sehr schwer löslich in Äthylalkohol, fast unlöslich in Aceton und Äther. Es läßt sich aus Wasser und Aceton oder noch besser aus siedendem Methylalkohol umkristallisieren. Aus diesem Lösungsmittel fällt es beim Frkalten in Form glänzender, meist rhombischer Blättchen heraus, die bei 158° schmelzen. Die Ausbeute an chemisch reinem Oxalat beträgt 65 % der theoretischen. Die Analyse führt zu der Formel $C_{18}H_{28}O_9N_4$, die aufzulösen ist in $C_2H_2O_4 \cdot 2C_8H_{12}O_2N_2 \cdot H_2O$.

0.2802 g Sbst.: 0.5008 g CO_2 , 0.1584 g H_2O . — 0.1579 g Sbst.: 17.4 ccm N (21°, 763 mm).

$C_{18}H_{28}O_9N_4$. Ber. C 48.61, H 6.35, N 12.64.
Gef. » 48.74, » 6.32, » 12.49.

Zur Darstellung des freien Imidazolylpropionsäureesters wurde das Oxalat mit gesättigter Pottaschelösung zersetzt und der Ester mit dem oben erwähnten Alkohol-Äther-Gemisch extrahiert. Beim Abdunsten des Lösungsmittels im Vakuum über Schwefelsäure bleibt der Ester als farbloses Öl zurück, das in Wasser, Alkohol und Äther löslich ist.

Pikrolonat. 0.5 g oxalsäures Salz wurden in Wasser gelöst, mit einer wäßrigen Auflösung von Pikrolonsäure in geringem Überschuß versetzt und das gebildete pikrolonsaure Salz abfiltriert. Es ist leicht löslich in kochendem Äthylalkohol, schwer löslich in Wasser, fast unlöslich in Äther. Zur Reinigung wurde es in wenig heißem Alkohol gelöst und durch vorsichtigen Zusatz von Äther in Form feiner, hellgelber Nadeln wieder ausgefällt. Schmp. 226° unter Zersetzung.

0.1209 g Sbst.: 21.0 ccm N (21°, 762 mm).

$C_{18}H_{20}O_7N_6$. Ber. N 19.48. Gef. N 19.72.

Imidazolylpropionsäurehydrazid. 8 g Imidazolylpropionsäureester wurden mit 6 g einer 50-prozentigen Hydrazinhydratlösung 12 Stunden unter Rückfluß gekocht und das Reaktionsprodukt im Vakuum über Schwefelsäure von überschüssigem Hydrazin befreit. Es hinterbleibt als harter Krystalkuchen, der durch Lösen in 4 Teilen absolutem Alkohol und vorsichtigen Zusatz von Äther umkristallisiert werden kann. Hierbei fällt es in Form derber Krystallwarzen aus, die fest am Boden des Gefäßes haften. Das Hydrazid ist ziemlich leicht löslich in Alkohol und Wasser, unlöslich in Äther und in Petroläther. Beim Erhitzen schmilzt es bei 142°. Es reduziert ammoniakalische Silberlösung schon in der Kälte, Fehlingsche Lösung beim Erwärmen. Mit alkoholischer Salzsäure bildet es ein in Alkohol schwer lösliches Salz. Die Analyse des freien Hydrazids ergab die folgenden Zahlen:

0.1879 g Sbst.: 0.3198 g CO₂, 0.1131 g H₂O. — 0.1124 g Sbst.: 39.0 ccm N (20°, 763 mm).

C₆H₁₀ON₄. Ber. C 46.75, H 6.49, N 36.36.
Gef. » 46.42, » 6.73, » 36.44.

Imidazolyl-äthylamin. Bei der Überführung des Imidazolylpropionsäurehydrazids in Imidazolyläthylamin sind wir zunächst auf Schwierigkeiten gestoßen. Nach dem üblichen Verfahren wird das Hydrazid in wäßriger Lösung mit Natriumnitrit und Salzsäure in das Azid verwandelt, letzteres der wäßrigen Lösung mit Äther entzogen, isoliert und durch Kochen mit absolutem Alkohol in das Urethan verwandelt. Es gelang uns nun auf keine Weise, das gebildete Imidazolylpropionsäureazid, das in Äther wenig löslich zu sein scheint, aus der wäßrigen Lösung zu extrahieren. Wir haben darum unter vollständigem Ausschluß von Wasser gearbeitet und Bereitung sowie Zersetzung des Azids in einer Portion vorgenommen.

3.08 g Hydrazid (2 Mol.) wurden in 15 ccm absolutem Alkohol gelöst, mit 2.34 g reinem Amylnitrit versetzt und zu der Lösung 0.73 g Salzsäure in absolut-alkoholischer Lösung hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch blieb zunächst einige Stunden in der Kälte stehen und wurde dann zum Sieden erhitzt, wobei eine lebhafte Stickstoffentwicklung eintrat. Nach achtstündigem Kochen wurde die Lösung auf dem Wasserbade zur Trockne eingedampft, der Rückstand, der das entstandene Urethan enthielt, mit konzentrierter Salzsäure aufgenommen und durch mehrstündigtes Kochen zum salzauren Imidazolyläthylamin verseift.

Letzteres hinterbleibt beim Eindampfen der salzauren Lösung als gelblich gefärbte Krystallmasse. Die Krystalle sind äußerst leicht löslich in Wasser, schwer löslich in Alkohol, unlöslich in Äther. Durch mehrmaliges Umkrystallisieren aus absolutem Alkohol werden sie leicht vollständig weiß und rein erhalten. Ausbeute ca. 55% der theoretischen. Sie krystallisieren aus Alkohol in fächerförmig angeordneten Prismen und schmelzen bei 240° unter Zersetzung.

Mit Zinkhydroxyd-Ammoniak und Silberoxyd-Ammoniak gibt das salzaure Imidazolyläthylamin im Gegensatz zu Imidazol und seinen Homologen keine schwer löslichen Salze; durch Quecksilberchlorid und Kalilauge wird es dagegen ausgefällt; ebenso liefert Phosphorwolframsäure ein in Wasser unlösliches Salz.

Zur Charakterisierung des Imidazolyläthylamins wurden die folgenden Derivate dargestellt:

Chloroplatinat: 0.5 g salzaures Imidazolyläthylamin wurden in wenig Wasser gelöst und mit einer konzentrierten wäßrigen Lösung von Platinchloridchlorwasserstoffsäure in geringem Überschuß versetzt. Durch Zusatz von etwas Alkohol konnte die Abscheidung des Chloroplatinats sehr befördert werden. Zur vollständigen Reinigung wurde es in heißem Wasser gelöst und fiel beim Erkalten in orange gefärbten Prismen aus. Es ist leicht löslich in heißem Wasser, dagegen fast unlöslich in Alkohol. Beim Erhitzen im Schmelz-

punktsröhren färbt es sich über 200° allmählich grauschwarz, ohne zu schmelzen.

0.1632 g Sbst.: 0.0610 g Pt.

$(C_5H_9N_3) \cdot H_2PtCl_6$. Ber. Pt 37.41. Gef. Pt 37.38.

Pikrat: 1 g salzsaures Amin wurde mit einer kalt gesättigten Lösung von 2.8 g Pikrinsäure in Wasser versetzt. Das in kaltem Wasser recht schwer lösliche Pikrat fiel sofort aus und wurde aus heißem Wasser wiederholt umkristallisiert. Es bildet tiefgelbe, rhombische Tafeln, die beim raschen Erhitzen im Schmelzpunktsröhren bei 239° unter Zersetzung schmelzen.

0.2904 g Sbst.: 57.5 ccm N (23°, 741 mm).

$C_{17}H_{15}O_{14}N_9$. Ber. N 22.19. Gef. N 22.26.

Pikrolonat: Sehr charakteristisch ist das pikrolonsaure Salz. Es wurde ganz in der entsprechenden Weise bereitet wie das Pikrat. Es löst sich in ca. 450 Teilen kochenden Wassers und krystallisiert beim Erkalten in Form gelber, büschelförmig angeordneter Krystallnadeln wieder aus, die bei ca. 266° unter Zersetzung schmelzen.

0.1272 g Sbst.: 27.5 ccm N (22°, 762 mm).

$C_{25}H_{25}O_{10}N_{11}$. Ber. N 24.14. Gef. N 24.42.

Tribenzoyl-butentriamin: 1 g salzsaures Amin wurde mit kleinen Mengen Natronlauge und Benzoylchlorid solange geschüttelt, als noch ein Niederschlag entstand. Dieser schied sich erst als halbweiche Masse ab, erstarrte aber allmählich und konnte dann filtriert und aus 75-prozentigem Alkohol umkristallisiert werden. Er bildet lange, glänzend weiße Krystallnadeln, die in Alkohol und Aceton leicht löslich, in Wasser und in Äther fast unlöslich sind und bei 191° schmelzen.

0.1828 g Sbst.: 0.4848 g CO_2 , 0.0973 g H_2O . — 0.2538 g Sbst.: 22.9 ccm N (20°, 741 mm).

$C_{25}H_{23}O_3N_3$. Ber. C 72.64, H 5.57, N 10.19.

Gef. » 72.33, » 5.95, » 10.25.

528. Gerhard Just: Kinetische Untersuchung der Autoxydation des in Wasser gelösten Ferrobicarbonats.

(Eingegangen am 12. August 1907.)

Unsere Kenntnis der Autoxydationsvorgänge gründet sich wesentlich auf Untersuchungen, bei denen chemisch-analytisch die stöchiometrischen Mengen bestimmt wurden, in denen die einzelnen Stoffe, also der Autoxydator, der Sauerstoff und die Acceptoren, an den einzelnen Stufen des Gesamtverlaufes teilnehmen. Daneben ist aber in wenigen Fällen noch eine zweite Untersuchungsmethode zur Anwendung gekommen; sie besteht in der Verfolgung des zeitlichen Verlaufes der Autoxydationsvorgänge. Diese Methode ist indes nur be-