

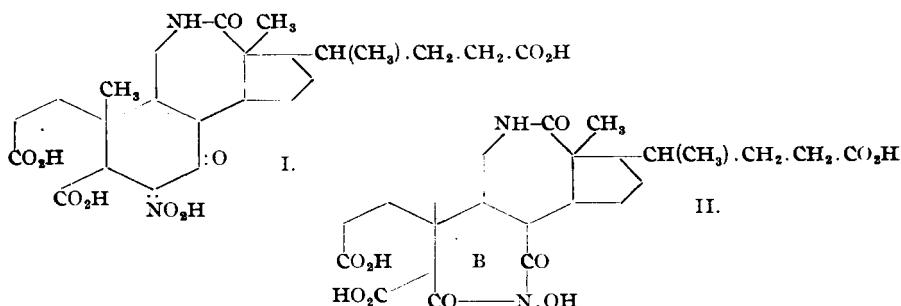
5. Martin Schenck und Leopold Wolf: Über eine Reaktion der Hydroxamsäuren.

[Aus d. Physiol.-chem. Abteil. d. Veterinär-physiol. Instituts u. aus d. Abteil. für chem. Technologie d. Chem. Laborat., Universität Leipzig.]

(Eingegangen am 23. November 1939.)

An anderer Stelle ist mitgeteilt worden¹⁾, daß durch eine Reihe von Umwandlungen aus Cholsäure eine Nitroketolactamtricarbonsäure (α -Säure) $C_{24}H_{34}N_2O_{10}$ erhalten werden kann, der die Strukturformel I zukommt. Unsicher ist in dieser Formel nur die Stellung der NH- und der CO-Gruppe im Lactamring, diese Gruppen müßten u. U. ihre Plätze tauschen. Durch Erhitzen mit 90-proz. Schwefelsäure läßt sich die α -Säure in eine isomere β -Säure umlagern, für die das Symbol II angenommen werden kann. Statt der Gruppe $—CO—N(OH)—CO—$ ist u. U. die Gruppierung $—C(:NOH)—O—CO—$ zu setzen. Der Übergang der α -Säure in die β -Säure würde sich der Umwandlung des α -Nitrocampfers in das Camphoryloxim (Oxim des Campfersäureanhydrids; Lowry²⁾) an die Seite stellen. Außer anderen Unterschieden zeigen α - und β -Säure ein abweichendes Verhalten gegenüber alkal. Permanganatlösung: beide Säuren werden oxydiert, während aber die α -Säure bei dieser Oxydation keine Gasentwicklung zeigt, liefert die β -Säure in erheblicher Menge ein farbloses Gas, dessen vorläufige, in Gärungsröhrchen vorgenommene Prüfung ergab, daß es im wesentlichen aus freiem Stickstoff bestehen mußte. Durch hydrolytische Aufspaltung des Lactamringes kann man aus der α - und β -Säure Aminosäuren erhalten, von denen die eine, der α -Säure entsprechende, A, bei der Permanganatoxydation kein Gas entwickelt, während die aus der β -Säure hervorgehende Aminosäure B, die bisher nur in sehr kleiner Menge gewonnen wurde, unter den gleichen Bedingungen die Entbindung eines farblosen Gases erkennen läßt, das zwar nicht untersucht wurde, aber wohl wie bei der β -Säure in der Hauptsache aus elementarem Stickstoff bestehen dürfte.

Um den Mechanismus der Gasbildung aufzuklären, sind eine Reihe stickstoffhaltiger Derivate von Gallensäuren, die den Stickstoff in Form



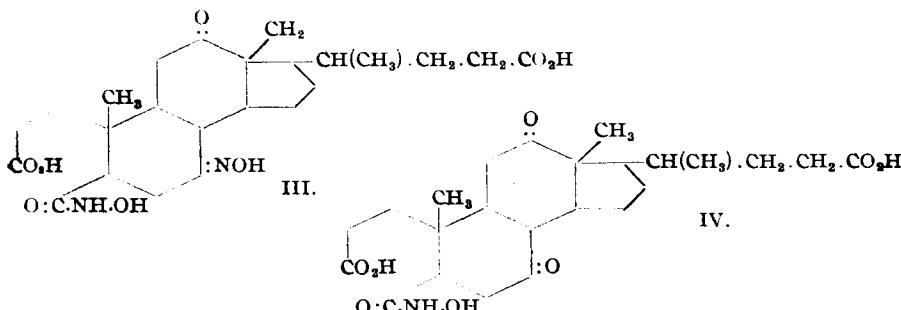
von Amino-, Ketoxim-, Lactam- und Hydroxamsäuregruppen enthalten, auf Stickstoffentwicklung bei der Oxydation mit alkalischer Permanganat-

¹⁾ M. Schenck, Ztschr. physiol. Chem. **262**, 47 [1939].

²⁾ Journ. chem. Soc. London **73**, 999 [1898].

lösung geprüft worden. Diese Derivate lieferten entweder überhaupt kein Gas oder nur minimale Mengen mit Ausnahme der Hydroxamsäuren, die in erheblichem Umfang eine Gasentbindung erkennen ließen. Untersucht wurden die Oximinoketohydroxamsäure $C_{24}H_{36}N_2O_8$ (III) und die Diketohydroxamsäure $C_{24}H_{36}NO_8$ (IV). (In den Formeln III und IV ist die Stellung der Hydroxamsäuregruppe unsicher, sie müßte u. U. den Platz mit der in 1.6-Stellung zu ihr befindlichen Carboxylgruppe tauschen.) Die Säure III gab neben Stickstoff in reichlicher Menge ein in Wasser verhältnismäßig leicht lösliches Gas, vermutlich Stickoxydul, während die Diketohydroxamsäure anscheinend neben Stickstoff nur wenig Stickoxydul lieferte. Es wurden nun auch unter den gleichen Bedingungen je eine aliphatische und eine aromatische Hydroxamsäure (Acet- bzw. Benzhydroxamsäure) hinsichtlich Gasentbindung geprüft. Beide Hydroxamsäuren entwickelten mit alkalischer Permanganatlösung im Gärrohrchen Gas, das in beiden Fällen im wesentlichen wohl aus Stickoxydul, dem nur in kleiner Menge Stickstoff beigemischt zu sein schien, bestand.

Es handelt sich also bei der Gasentwicklung unter dem Einfluß alkalischer Permanganatlösung um eine allgemeine Reaktion der Hydroxamsäuren. Angaben über ein derartiges Verhalten der Hydroxamsäuren liegen anscheinend im Schrifttum nicht vor. Daß auch die β -Säure II Gasentwicklung zeigt, obwohl sie keine freie Hydroxamsäuregruppe aufweist, erklärt sich leicht, da ja in dem Ring B der β -Säure eine anhydridartige Vereinigung einer Hydroxamsäuregruppe mit einer Carboxylgruppe vorliegt. Durch die Lauge wird dieses Anhydrid gespalten und die Hydroxamsäuregruppe dann durch das Permanganat zersetzt. Die Gasbildung der Hydroxamsäuren kann in verschiedener Weise erklärt werden. Auf eine Erklärungsmöglichkeit ist an anderer Stelle¹⁾ hingewiesen worden. Danach könnte als labiles intermediäres Produkt Nitroxyl ($O : NH$) angesehen werden, das sich an ein zweites Molekül seinesgleichen addieren würde, etwa so, wie sich bei der Aldehydreaktion von Angelici-Rimini Nitroxyl an den Aldehyd zu einer Hydroxamsäure addiert. Es würde dann eine unbeständige Verbindung $H_2N_2O_2$ (Nitrosohydroxylamin, $N(NO)H \cdot OH$ oder ein Tautomeres) entstehen, die nun entweder in Stickoxydul und Wasser oder in Stickstoff und Wasser zerfällt, wobei im letzteren Falle das übrigbleibende Sauerstoffatom zu oxydativen Zwecken Verwendung finden würde. Es ist auch früher schon betont worden, daß es sich bei der Gasbildung unter dem Einfluß alkalischer Permanganatlösung immer nur um eine Teilreaktion handelt, sowie ferner, daß sowohl die Gesamt-



gasmenge als auch das Verhältnis des Stickstoffs zum Stickoxydul je nach den Versuchsbedingungen und nach der Art der geprüften Hydroxamsäure Schwankungen unterworfen sind. Auch bei der β -Säure II und bei der ihr entsprechenden Aminosäure B dürfte neben Stickstoff Stickoxydul gebildet werden, wenn auch nur in verhältnismäßig kleiner Menge, so daß es in der alkalischen Permanganatlösung gelöst bleibt. Die Prüfung des aus den einzelnen Präparaten entbundenen Gases war in der früher beschriebenen Weise³⁾ in kleinen graduierten Gärröhrchen vorgenommen worden. Diese Gärröhrchenversuche sollten nur zu einer vorläufigen Orientierung dienen. Eine genaue Gasanalyse war bisher noch in keinem Falle ausgeführt worden. Das ist nunmehr nachgeholt worden, worüber im folgenden berichtet werden soll.

Beschreibung der Versuche.

Bei den gasanalytischen Versuchen handelte es sich nicht um die Feststellung der aus einem bestimmten Hydroxamsäurequantum entwickelten Gesamtgasmenge, es sollte vielmehr in einer Teilmenge eine quantitative Bestimmung der Bestandteile vorgenommen werden. Als Präparate benutzten wir 2 Verbindungen, von denen die eine nach dem Gärröhrchenversuch hauptsächlich Stickstoff (β -Säure II), die andere neben wenig Stickstoff große Mengen von Stickoxydul (Benzhydroxamsäure) liefert. Die β -Säure wurde in der früher angegebenen Weise⁴⁾ bereitet, die Benzhydroxamsäure verdanken wir der Freundlichkeit von Hrn. Kollegen C. Weygand, der sie in der organischen Abteilung des hiesigen chemischen Laboratoriums herstellen ließ. Das Auffangen des Gases geschah in einem Apparat, der in seiner Ausführung einem Gärröhrchen (Gärungs-saccharometer nach Einhorn) glich, nur ein etwa 10-mal so großes Fassungsvermögen (150 ccm) als dieses besaß. Auch war der graduierte zylindrische Teil nicht zugeschmolzen, sondern mit einem Glashahn mit angesetztem Kapillarrohr versehen, so daß sich das Gas leicht in eine Gasbürette überführen ließ, in der es über gesättigter Kochsalzlösung gemessen wurde. Nach den Prüfungen in den Gärröhrchen konnte es sich bei der Zusammensetzung der entwickelten Gase nur um die drei Bestandteile Stickstoff, Stickoxydul und (in sehr kleiner Menge) Sauerstoff handeln. Man führte deshalb das Gas zunächst in eine mit Wasser beschickte Pipette und hierauf in eine Phosphorpipette über. 3 g β -Säure wurden in 120 ccm 10-proz. Natronlauge gelöst und mit dieser Lösung der Apparat beschickt. Dann gab man durch den offenen kugeligen Teil 12 g fein gepulvertes Kaliumpermanganat in 2 Portionen hinzu und brachte durch vorsichtiges Bewegen des Gefäßes das Permanganat allmählich auch in den geschlossenen Schenkel. Die sofort unter Reduktion des Permanganats lebhaft einsetzende Gasentwicklung wurde nach und nach schwächer und war nach einigen Stunden so gut wie beendet. Die am nächsten Tag in der Gasbürette über gesättigter Kochsalzlösung gemessene Gasmenge betrug 25.3 ccm. In der Wasserpipette fand keine Absorption statt, Stickoxydul war also nicht vorhanden. Dagegen wurde in der Phosphorpipette eine

³⁾ M. Schenck, Ztschr. physiol. Chem. **253**, 251 [1938].

⁴⁾ Ztschr. physiol. Chem. **251**, 39 [1938].

kleine Menge Gas (0.4 ccm) festgehalten. Das aus der β -Säure entwickelte Gas bestand demnach aus Stickstoff, dem 1.5 % Sauerstoff beigemischt waren. Diese kleine Sauerstoffmenge stammte wohl unmittelbar aus dem Permanganat.

Ein anderes Bild zeigte der Versuch mit der Benzhydroxamsäure. 2.2 g Substanz löste man in 120 ccm 10-proz. Natronlauge und behandelte die Lösung wie oben mit Permanganat, und zwar mit 8.8 g in 2 Portionen. Das Gas entwickelte sich hier sehr feinblasig, ein Zeichen dafür, daß es z. Tl. in der alkal. Permanganatlösung gelöst blieb. Die am nächsten Tag über gesättigter Kochsalzlösung gemessene Gasmenge betrug 38.6 ccm. In der Wasserpipette wurden davon 35.9 ccm absorbiert, beim Übertreiben des Gases in eine zweite Wasserpipette verschwanden nochmals 1.1 ccm, so daß also im ganzen 37 ccm Stickoxydul absorbiert wurden. In dem Rest von 1.6 ccm ließ sich in der Phosphorpipette Sauerstoff nicht mit Sicherheit nachweisen. Das Gas enthielt also 96 % Stickoxydul und nur 4 % Stickstoff.

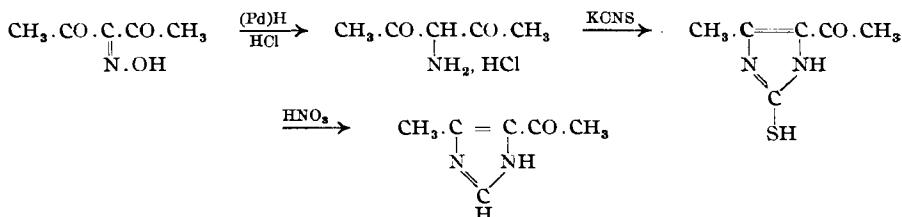
6. Eiji Ochiai, Yuzo Tamamushi und Fujio Nagasawa: Synthese von Dithiazolyl-(4.5')- und 4-[Imidazolyl-(5)]-thiazol-Derivaten.

[Aus d. Pharmazeut. Institut d. Kaiserl. Universität Tokio.]

(Eingegangen am 29. November 1939.)

Durch unsere Untersuchungen über Thiazol- bzw. Imidazol-Derivate sind 2-Oxy-4-methyl-5-acetyl-thiazol (I) und 4-Methyl-5-acetyl-imidazol (II) leicht zugänglich geworden.

I wurde durch Kondensation von 2-Oxy-4-methyl-thiazol und Acetylchlorid mit Aluminiumchlorid hergestellt¹⁾. II wurde nach dem von Ochiai und Ikuma angegebenen Verfahren²⁾ aus Isonitrosoacetylacetone nach folgenden Stufen über 2-Mercapto-4-methyl-5-acetyl-imidazol (Nadeln vom Zers.-Punkt 308°) erhalten.



4-Methyl-5-acetyl-imidazol bildet Nadeln vom Schmp. 151° und gibt ein nadelförmiges Semicarbazon vom Schmp. 212°.

I sowohl wie II kann man durch Einwirkung von Brom in Chloroform bzw. Essigsäure in die entsprechenden Bromacetyl-Derivate überführen.

¹⁾ Ochiai u. Nagasawa, B. **72**, 1475 [1939].

²⁾ B. **69**, 1147 [1936].