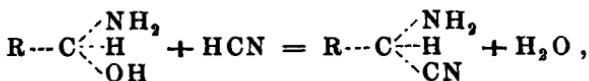


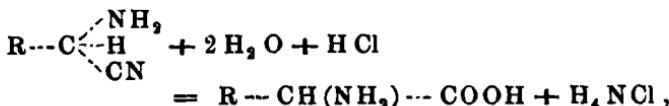
380. Ferd. Tiemann: Ueber die Darstellung von Amidosäuren aus den Cyanhydrinen von Aldehyden und Ketonen.

(Aus dem Berl. Univ.-Laborat. CCCCLXII; vorgetragen vom Verf.)

Vor einiger Zeit habe ich mitgetheilt¹⁾, dass bei der Einwirkung von Ammoniak auf die Cyanhydrine von Aldehyden Nitrile von Amidosäuren entstehen, welche sich durch Verseifen leicht in die entsprechenden Amidosäuren umwandeln lassen. Es werden auf diesem Wege dieselben Amidosäuren gebildet, welche man auch durch Digestion von Aldehydammoniaken mit Blausäure und Salzsäure darstellen kann. Ich habe in der angezogenen Mittheilung erwähnt, dass die letztere, von Strecker aufgefundene Reaction unzweifelhaft nach den durch die folgenden allgemeinen Formeln ausgedrückten Gleichungen verlaufe:



und



dass aber die Strecker'sche Reaction noch nicht in ihre einzelnen, durch die vorstehenden Gleichungen versinnlichten Phasen zergliedert sei. Der letztere Ausspruch bedarf der Berichtigung, und ich freue mich, hervorheben zu können, dass der von mir als unzweifelhaft angenommene Verlauf der Strecker'schen Reaction durch Arbeiten, welche E. Erlenmeyer²⁾ im Verein mit einigen seiner Schüler ausgeführt hat, bereits vor einiger Zeit eine experimentelle Bestätigung gefunden hat. Ich hatte die fraglichen Abhandlungen übersehen, als ich die vorläufige Mittheilung „über aromatische Amidosäuren“ für diese Berichte niederschrieb.

Die von E. Erlenmeyer und O. Sigel³⁾ mit dem Oenantholammoniak und die von E. Erlenmeyer und S. C. Passavant⁴⁾ mit dem Aethylaldehydammoniak angestellten Versuche haben aber auch ergeben, dass die bei der Einwirkung von Blausäure auf die Ammoniakverbindungen der aliphatischen Aldehyde entstehenden, nach

der allgemeinen Formel $\text{R---C} \begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \diagdown \\ \text{H} \\ \diagup \\ \text{CN} \end{array}$ zusammengesetzten Amido-

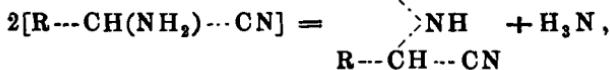
¹⁾ Diese Berichte XIII, 381.

²⁾ Ann. Chem. Pharm. CLXXVI, 341; CLXXVII, 111 und CC, 120.

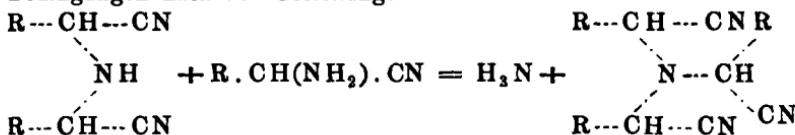
³⁾ loc. cit.

⁴⁾ loc. cit.

nitrile sehr unbeständige Körper sind, welche sich unter Austritt von Ammoniak mit grösster Leichtigkeit nach der Gleichung:



zu sogenannten Imidonitriilen zersetzen, und dass die letzteren bei dem Zusammentreffen mit weiteren Mengen von Amidonitril unter geeigneten Bedingungen nach der Gleichung:



sich noch weiter zu condensiren vermögen. E. Erlenmeyer und S. C. Passavant haben gezeigt, dass ein von F. Urech¹⁾ bei dem Versetzen eines Gemisches von Aethylaldehydammoniak und Cyankalium mit Salzsäure erhaltener, nach der Formel $\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_3$ zusammengesetzter Körper das von dem Aethylaldehyd sich ableitende Imidonitril ist. Dieselben Forscher haben ferner dargethan, dass eine Hydrocyanaldin genannte Substanz, welche Adolf Strecker²⁾ bei längerem Stehenlassen eines angesäuerten Gemisches aus Aethylaldehydammoniak und Blausäure erhalten hat, ein nach der Formel $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_4$ zusammengesetztes, im Sinne der zuletzt angeführten Gleichung entstandenes Condensationsproduct aus dem sich vom Aethylaldehyd ableitenden Amido- und Imidonitril ist.

Die Imidonitriile sind durch Verseifen mit Salzsäure bei Innehaltung bestimmter Bedingungen in die entsprechenden Imidosäuren überzuführen; der Einwirkung concentrirter Salzsäure bei höherer Temperatur ausgesetzt, zerfallen sie, wie es scheint allgemein, in Blausäure, den Aldehyd, aus welchem sie entstanden sind, und Amidonitrile. Unter den angeführten Bedingungen werden die erwähnten, zunächst gebildeten Spaltungsproducte der Imidonitriile alsbald theilweise oder ganz weiter zersetzt, die Blausäure wird in Ammoniak und Ameisensäure, die Aldehyde werden in Aldehydharze und die Amidonitrile in Amidosäuren und Ammoniak umgewandelt. Aus den fertig gebildeten Imidosäuren lassen sich die entsprechenden Amidosäuren nur schwierig abspalten; Erlenmeyer und Sigel³⁾ haben aus der sich vom Oenanthon ableitenden Imidocaprylsäure die correspondirende Amidocaprylsäure erst erhalten, als sie die erstere mit vierzigprocentiger Salzsäure bei 180° digerirten, und haben dabei die

¹⁾ Diese Berichte VI, 1115.

²⁾ Ann. Chem. Pharm. XCI, 349.

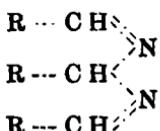
³⁾ Ann. Chem. Pharm. CLXXVII, 139.

gleichzeitige Bildung eines Condensationsproductes des Oenanthols constatirt.

Eine Rückwärtsabspaltung von Amidonitrilen aus den dem Hydrocyanaldin analog zusammengesetzten Verbindungen, resp. eine Umwandlung dieser Körper in die den soeben erwähnten Amidonitrilen entsprechenden Amidosäuren ist meines Wissens bis jetzt nicht beobachtet worden; meine nach dieser Richtung angestellten Versuche haben bis jetzt zu einem Ergebniss nicht geführt.

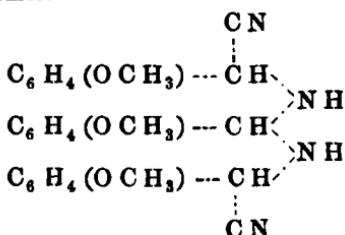
Wenn es sich daher darum handelt, aliphatische Aldehyde mittelst der Strecker'schen Reaction in Amidosäuren umzuwandeln, so ist die Bildung von Imidonitrilen oder von Substanzen, welche dem Hydrocyanaldin analog zusammengesetzt sind, nach Möglichkeit zu vermeiden, da, wie erläutert, das Auftreten dieser Verbindungen stets Verluste an Amidosäuren zur Folge hat. Die von Erlenmeyer zuerst beobachtete leichte Zersetzbarkeit der aus aliphatischen Aldehydammoniaken dargestellten Amidonitrite lässt es allerdings fraglich erscheinen, ob dieses Ziel wird erreicht werden können, so lange man die Ammoniakverbindungen der Aldehyde als Ausgangsmaterialien benutzt.

Die Aldehyde der aromatischen Reihe bilden keine den aliphatischen Aldehydammoniaken analog zusammengesetzten Verbindungen, sondern bei dem Zusammentreffen von aromatischen Aldehyden und Ammoniak bilden sich Hydramide genannte Substanzen, deren Constitution sich durch die allgemeine Formel:



wiedergeben lässt.

Von E. Erlenmeyer¹⁾ und Schäuffelen ist zuerst durch Versuche, welche dieselben mit dem Hydramid des Anisaldehyds angestellt haben, gezeigt worden, dass diese Verbindung durch absolute Blausäure in ein nach der Formel:

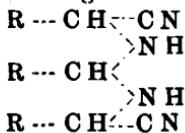


zusammengesetztes Diimidodinitril umzuwandeln ist, aus welchem bei

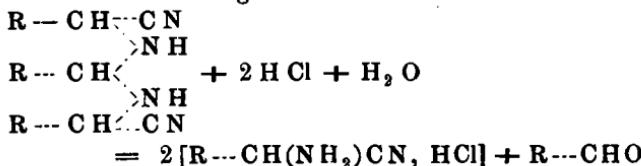
¹⁾ Sitzungsberichte der bair. Akademie der Wissenschaften. 1877. Bd. 7, S. 278.

der Einwirkung von Salzsäure Paramethoxyphenylamidoessigsäure entstehen soll.

J. Plöchl¹⁾ hat sodann auf Veranlassung von Erlenmeyer dargethan, dass bei dem Eintragen von Hydramiden aromatischer Aldehyde in absolute Blausäure allgemein nach der Formel:



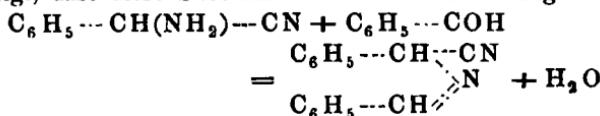
zusammengesetzte Diimidodinitrile entstehen, welche durch wässrige Salzsäure nach der Gleichung:



zunächst in salzaure Amidonitrile und Aldehyde zerlegt werden. Die ersteren sind durch Verseifen mit Salzsäure leicht in die entsprechenden Amidosäuren umzuwandeln.

Die obige Gleichung lässt ersehen, dass ein Theil der Aldehyde stets zurückgebildet wird und mithin der Reaction entgeht, wenn man den von Plöchl gewählten Weg zur Darstellung von Amidosäuren aus aromatischen Aldehyden einschlägt.

Die von J. Plöchl²⁾ mit dem Hydrobenzamid angestellten Versuche sind ferner insofern bemerkenswerth, als dadurch die Constitution eines von Laurent und Gerhardt³⁾ bei der Einwirkung von wässrigem Ammoniak auf rohes, blausäurehaltiges Bittermandelöl erhaltenen, Benzoylazotid genannten Körpers aufgeklärt und die Identität desselben mit einer von Reinecke und Beilstein⁴⁾ durch Digestion von wässriger Blausäure mit Hydrobenzamid dargestellten, als Hydrocyanbenzid bezeichneten Verbindung nachgewiesen worden ist. Plöchl hat gezeigt, dass diese Substanz ein nach der Gleichung:



entstandenes Condensationsproduct aus dem Phenylamidoessigsäure-nitril und Benzaldehyd ist, welches bei langandauernder Einwirkung von Salzsäure zu Benzaldehyd und Phenylamidoessigsäure zersetzt wird.

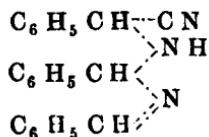
¹⁾ Diese Berichte XIII, 2118, XIV, 1139, XIV, 1816.

²⁾ Diese Berichte XIV, 1139.

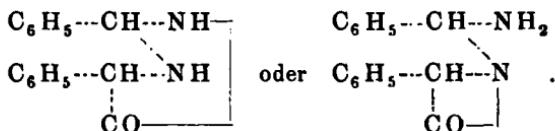
³⁾ Ann. Chem. Pharm. XXVIII, 265.

⁴⁾ Ann. Chem. Pharm. CXXXVI, 173.

Plöchl hat ferner beobachtet, dass sich bei Einwirkung von Blausäure auf Hydrobenzamid ausser dem früher erwähnten Diimidodinitril noch ein nach der Formel:



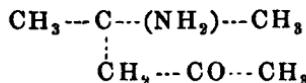
zusammengesetztes Mononitril bildet, welches durch wässrige Salzsäure in Benzaldehyd und eine beständige Verbindung zerlegt wird, deren Constitution nach Plöchl durch eine der beiden folgenden Formeln wiederzugeben ist:



Das Mononitril entsteht bei der Einwirkung einer zur Bildung des Dinitrils unzureichenden Menge Blausäure.

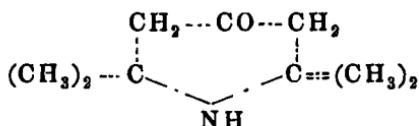
Da weder das Benzoylazotid, noch das soeben erwähnte Mononitril bei dem Verseifen mit Salzsäure ohne Weiteres Phenylamidoessigsäure liefern, so ist die Bildung beider Verbindungen nach Möglichkeit zu vermeiden, wenn es sich darum handelt, Benzaldehyd in die sich davon ableitende Amidosäure umzuwandeln.

Die Ketone reagiren im Allgemeinen weniger energisch, als die Aldehyde und geben mit Ammoniak keine den Aldehydammoniaken analog zusammengesetzten, beständigen Verbindungen. Die Einwirkung von Ammoniak auf das Keton *par excellence*, das Aceton, ist am eingehendsten von W. Heintz¹⁾ studirt worden. Aus den Untersuchungen dieses Forschers geht hervor, dass sich bei dem Einleiten von gasförmigem Ammoniak in siedendes Aceton alsbald eine nach der Formel:

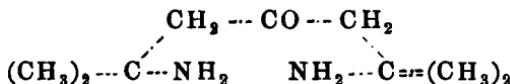


zusammengesetzte, Diacetonamin genannte Base bildet, welche eminent reactivitiesfähig ist und mit Aldehyden und Ketonen die verschiedenartigsten Condensationsprodukte z. B. mit Aceton das Triacetonamin

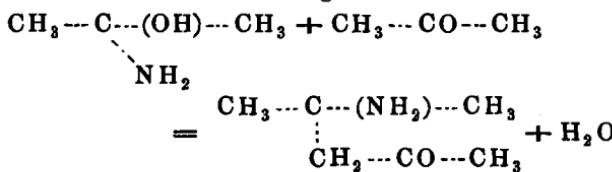
¹⁾ Ann. Chem. Pharm. CLXXIV, 138; CLXXV, 252, 382; CLXXVIII, 305, 326, 342; CLXXXI, 70; CLXXXIII, 276; CLXXXV, 1; CLXXXVII, 238; CLXXXIX, 214, 231; CXCI, 122; CXCII, 329, 344; CXCIII, 366; CXCIV, 58; CXCVIII, 42; CCI, 90, 102; CCIII, 336; siehe auch: N. Sokoloff und P. Latschinoff, diese Berichte VII, 1884.



und voraussichtlich mit dem allerdings noch hypothetischen Acetonammoniak $\text{CH}_3\text{---C(OH)(NH}_2\text{)}\text{---CH}_3$, das wenig beständige Triacetondiamin.

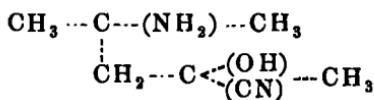


bildet. Es unterliegt wohl keinem Zweifel, dass der Bildung auch des Diacetonamins die Bildung des soeben erwähnten, hypothetischen Acetonammoniaks vorhergeht, welche Verbindung voraussichtlich sehr unbeständig ist und sich alsbald unter Wasserabspaltung mit einem Molekül Aceton nach der Gleichung:

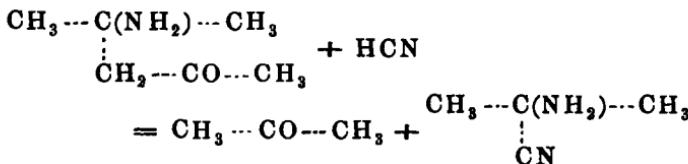


zu Diacetonamin vereinigt.

Der Umstand, dass man die soeben gekennzeichnete, voraussichtlich erste Phase der zur Bildung von Diacetonamin führenden Reaction nicht fassen kann, hat die Ausdehnung der Strecker'schen Alaninreaction auf das Aceton bis jetzt verhindert. Nun hat W. Heintz¹⁾ allerdings gezeigt, dass sich bei der Einwirkung von Blausäure auf salzaures Diacetonamin nicht nur, wie zu erwarten war, durch Addition von Blausäure das nach der Formel



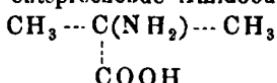
zusammengesetzte Nitril einer Amidotrimethoxybuttersäure bildet, sondern dass dabei ein Theil des Diacetonamins auch nach der Gleichung:



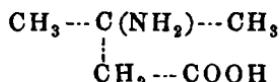
in Aceton und das Nitril einer Amidobuttersäure zerlegt wird. W.

¹⁾ Ann. Chem. Pharm. CXCII, 344.

Heintz¹⁾ hat ferner dargethan, dass bei der Oxydation von Diacetonamin die diesem Nitril entsprechende Amidobuttersäure

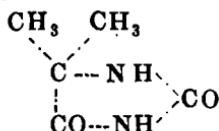


neben einer nach der Formel:



zusammengesetzten Amidovaleriansäure entsteht. Die erstere Verbindung wird von W. Heintz als Amidodimethylessigsäure, die zweite als Amidodimethylpropionsäure bezeichnet.

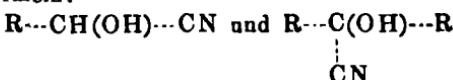
Die soeben erwähnte Amidodimethylessigsäure ist weit früher schon von F. Urech²⁾ dargestellt und unter dem Namen α -Amidoisobuttersäure beschrieben worden. Urech hat bei Einwirkung von Salzsäure auf ein Gemisch aus Aceton, Cyankalium und cyansaurem Kalium eine nach der Formel



zusammengesetzte, Acetonylbarnstoff genannte Verbindung erhalten, welche, wenn man sie mit Salzsäure bei 150—160° digerirt, in Kohlensäure, Salmiak und das salzaure Salz der betreffenden Amidobuttersäure zerfällt.

Sowohl F. Urech, als auch W. Heintz haben als Ausgangsmaterial der von ihnen beschriebenen Amidosäuren Aceton benutzt, aber die von diesen Forschern gemachten Beobachtungen erscheinen wenig geeignet, um darauf ein einfaches, allgemeines Verfahren zur Darstellung von Amidosäuren aus Ketonen zu begründen.

Aldehyde und Ketone verhalten sich insofern gleich, als beide unter geeigneten Bedingungen die Elemente der Blausäure addiren, indem Cyanhydrine entstehen, deren Constitution durch die folgenden, allgemeinen Formeln:



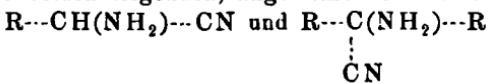
wiederzugeben ist, je nachdem Aldehyde oder Ketone als Ausgangsmaterial zur Darstellung derselben gedient haben.

Es war nicht unwahrscheinlich, dass diese Cyanhydrine sich mit Ammoniak in gleicher Weise unter Abspaltung von Wasser zu Amido-

¹⁾ Ann. Chem. Pharm. CXCVIII, 42.

²⁾ Ann. Chem. Pharm. CLXIV, 255.

nitrilen umsetzen würden, deren Constitution, je nachdem ein sich von einem Aldehyd oder Keton ableitendes Amidonitril in Frage käme, durch eine der beiden folgenden, allgemeinen Formeln:



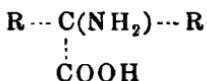
auszudrücken wäre.

Die gleichartige Bildung derartiger Amidonitrile vorausgesetzt, durfte man hoffen, daraus durch Verseifen mit Salzsäure in analoger Weise Amidosäuren darzustellen und so die Strecker'sche Reaction zu einer auf Aldehyde und Ketone gleichartig anwendbaren Reaction umzugestalten.

Die Versuche haben ergeben, dass dies in der That möglich ist.

Das neue Verfahren ist auch insofern von Interesse, als dasselbe sich in genau derselben Weise auf Aldehyde sowohl der aliphatischen als auch der aromatischen Reihe anwenden lässt und als dabei die Bildung der von Erlenmeyer und seinen Schülern beschriebenen Condensationsproducte, deren Auftreten nach den gegebenen Erläuterungen stets eine Verminderung der Ausbeuten an Amidosäuren zur Folge hat, soweit sich dies bis jetzt übersehen lässt, mehr als bei den bisher eingeschlagenen Wegen vermieden wird.

Die sich von den Aldehyden ableitenden, nach der Formel R---CH(NH₂)---COOH zusammengesetzten Amidosäuren stehen zu den aus den Ketonen dargestellten Amidosäuren, denen die allgemeine Formel:



zukommt, soweit es sich dabei um den Ammoniakrest (NH₂) handelt, in derselben Beziehung wie tertiäre zu secundären Alkoholen.

Es ist nun fraglich, ob die secundären und tertiären Amidosäuren in ihren Eigenschaften allgemeine Unterschiede zeigen.

Es ist ferner festzustellen, ob die Cyanhydrine der Aldehyde und Ketone die darin vorhandenen Hydroxylgruppen ebenso gegen Reste eines substituirten Ammoniaks wie gegen unveränderte Ammoniakreste austauschen, ob man also auf diesem Wege z. B. zu Homologen des Sarkosins R---CH(NHCH₃)---COOH oder gar zu Verbindungen gelangen kann, welche dem Betain $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{---N}(\text{CH}_3)_3 \\ | \\ \text{CO---O} \end{array}$ analog zusammengesetzt sind.

Ich habe, um eine Beantwortung der aufgeworfenen Fragen herbeizuführen, eine Anzahl von Versuchen veranlasst. Der Beschreibung derselben glaube ich noch einige allgemeine Bemerkungen über die Erfahrungen vorausschicken zu sollen, welche im Ber-

liner Universitäts-Laboratorium bei der Darstellung von Cyanhydrinen der Aldehyde und Ketone und bei der Umwandlung dieser Verbindungen in Amidonitrile und Amidosäuren gemacht worden sind.

Die Cyanhydrine der Aldehyde und Ketone lassen sich durch Digestion der betreffenden Aldehyde und Ketone mit der genau äquivalenten Menge 20—30 prozentiger, wässriger Blausäure darstellen. Die Operation wird zweckmässig in auf Druck geprüften Selterwasserflaschen ausgeführt. Es ist nothwendig, dass dabei die Temperatur sehr allmählich gesteigert werde. Die aromatischen Aldehyde und besonders die Ketone reagiren etwas langsamer als die aliphatischen Aldehyde; die aromatischen Aldehyde und die Ketone hat man daher bei der Siedetemperatur des Wassers und zuweilen sogar in einem Chlorcalciumbade mehrere Stunden mit der wässrigen Blausäure zu digeriren. Für die Darstellung der Cyanhydrine der Ketone und aromatischen Aldehyde ist auch im hiesigen Laboratorium ein von F. Urech¹⁾ zuerst angewandtes und neuerdings von A. Spiegel²⁾ wieder empfohlenes Verfahren praktisch befunden worden, welches darin besteht, dass man eine ätherische Lösung der Aldehyde und Ketone zu der genau äquivalenten Menge von gepulvertem Cyankalium bringt und darauf allmählich die zur Zersetzung des Cyankaliums erforderliche Menge concentrirter Salzsäure eintropfen lässt. Das gebildete Cyanhydrin bleibt beim Verdunsten des Aethers aus der ätherischen Lösung zurück. Der normale Verlauf der Reaction ist stets durch Umwandlung der auf die eine oder andre Weise hergestellten Cyanhydrine in die entsprechenden Oxysäuren constatirt worden. Dabei empfiehlt es sich, die Cyanhydrine zunächst durch längere Einwirkung rauchender Salzsäure bei gewöhnlicher Temperatur in Amide der entsprechenden Oxysäuren überzuführen und erst diese mit einer verdünnten Salzsäure vollständig zu verseifen.

Die Cyanhydrine der Aldehyde und Ketone tauschen mit grösster Leichtigkeit ihr Hydroxyl gegen einen Ammoniakrest aus, wenn man dieselben mit der genau äquivalenten Menge alkoholischen Ammoniaks zusammenbringt. Man überzeugt sich, ob der Ammoniakgeruch nach dem Durchschütteln resp. nach kurzem Stehenlassen des Gemisches verschwunden ist, und schreitet zu einer Digestion des Gemisches in verschlossenen Flaschen bei einer allmählich bis 100° gesteigerten Temperatur erst, nachdem man constatirt hat, dass die Flüssigkeit nach mehreren Stunden noch deutlich nach Ammoniak riecht.

Die Cyanhydrine namentlich der aliphatischen Aldehyde sind in dieser Beziehung sehr empfindlich; man hat bei der Verarbeitung derselben sorgfältig darauf zu achten, dass die Flüssigkeit nicht stark aufdunkelt, weil dadurch die Ausbeuten an Amidosäuren sehr erheblich vermindert werden.

¹⁾ Ann. Chem. Pharm. CLXIV, 255.

²⁾ Diese Berichte XIV, 285.

In einigen Fällen sind die Amidonitrile durch Verdunsten des Alkohols aus der alkoholischen Lösung isolirt, darauf mit rauchender Salzsäure in Amidosäureamide und diese erst durch Kochen mit verdünnter Salzsäure in die entsprechenden Amidosäuren übergeführt worden. Im Allgemeinen aber hat es sich als zweckmässiger erwiesen, die alkoholische Lösung alsbald mit concentrirter Salzsäure zu versetzen, das Gemisch einige Zeit sich selbst zu überlassen und darauf nach Zusatz verdünnterer Salzsäure in einem mit Rückflusskühler versehenen Kolben zu verseifen, wobei der Kühler für kurze Zeit entfernt wird, um den vorhandenen Alkohol zu verjagen.

Die in Wasser unlöslichen Amidosäuren wurden nach dem Verdampfen der überschüssigen Salzsäure aus der sauren Lösung direct durch vorsichtiges Hinzufügen von Ammoniak gefällt. Um die in Wasser löslichen Amidosäuren zu isoliren, haben wir die salzaure Lösung völlig zur Trockne verdunstet, den Rückstand mit Alkohol ausgezogen, den Alkohol verjagt, den dabei bleibenden Rückstand von Neuem mit 96 procentigem Alkohol behandelt und diese Operationen wiederholt, bis die beim Abdampfen des Alkohols krystallisirende salzaure Amidosäure sich völlig frei von Salmiak erwies. Aus ihren salzauren Salzen sind die leicht löslichen Amidosäuren durch Kochen mit Silberoxyd und Entsilbern der vom Chlorsilber abfiltrirten Flüssigkeit mittelst Schwefelwasserstoff in Freiheit zu setzen. Auf dem beschriebenen Wege sind aus Aldehyden und Ketonen bis zu 90 pCt. der theoretischen Ausbeute an Amidosäure erhalten worden; es ist das wohl ein Beweis, dass die Bildung von Condensationsproducten sich unter den angegebenen Bedingungen nahezu vollständig vermeiden lässt.

Nach den bisher gemachten einschlägigen Beobachtungen unterliegt es allerdings keinem Zweifel, dass unter etwas modifirten Bedingungen aus den aus Ketonen erhaltenen Amidonitrilen ähnliche Condensationsproducte darzustellen sind, wie dies von Erlenmeyer und seinen Schülern für die sich von Aldehyden ableitenden Amidonitrile nachgewiesen worden ist; ich habe diese Substanzen aber bisher nicht weiter verfolgt.

Ich habe mich überzeugt, dass man, von dem Cyanhydrin des Aethylaldehyds ausgehend, unschwer zu dem Alanin gelangen kann, gehe auf diese Versuche aber nicht näher ein, da es sich dabei ausschliesslich um bereits erschöpfend untersuchte Substanzen handelt.

Die angestellten Versuche sind, soweit sie zur Darstellung bisher unbekannter Verbindungen oder zur Bereitung bekannter Substanzen auf bislang nicht eingeschlagenen Wegen oder endlich zur genaueren Präcisirung der Eigenschaften und der Constitution bekannter Körper geführt haben, in den folgenden drei Mittheilungen beschrieben.