

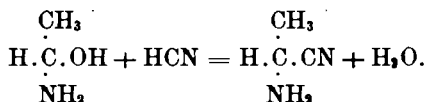
144. G. Stadnikoff: Über den Reaktionsmechanismus bei der Entstehung von α -Amino- und Iminosäuren.

[Aus dem organischen Laboratorium der Universität Moskau.]

(Eingegangen am 14. Februar 1907.)

Streckers¹⁾ Synthese der α -Aminosäuren gründet sich auf eine Reaktion, die bis jetzt bezüglich ihres inneren Mechanismus noch nicht als endgültig festgestellt erscheint; es existiert zwar für den dabei verlaufenden Prozeß eine ganze Reihe Erklärungen, von welchen aber keine diese Reaktion vollkommen aufklären kann.

E. Erlenmeyer und seine Mitarbeiter²⁾ nahmen an, daß der Vorgang zwischen Aldehydammoniak, dem sie die Konstitution eines Oxyamins zuschrieben, und Blausäure in einer einzigen Phase verläuft, wobei Aminonitril und Wasser entsteht:



Nach Tiemanns³⁾ Arbeiten sollte man meinen, diese Reaktion verlaufe in zwei Phasen: im ersten Augenblicke entstehe infolge Anlagerung von Blausäure an den Aldehyd ein Oxynitril, welches letzteres dann mit Ammoniak ein Aminonitril liefere, wobei 1 Mol. Wasser auf Kosten des Hydroxyls im Oxynitril und eines Wasserstoffatoms im Ammoniak austrete. Bei der Darstellung von α -Aminosäuren aus Aldehyden und Ketonen passierte Tiemann bekanntlich sukzessive zwei Reaktionsphasen; allein, wenn man Blausäure auf Aldehydammoniak einwirken ließ, waren die Ausgangssubstanzen andere, auch wurde die Existenz zweier Phasen bei dieser Reaktion von Tiemann nicht bestimmt festgestellt, und die Frage blieb folglich ungelöst.

N. Ljubawin⁴⁾ hat die Synthese einer α -Aminosäure durch Einwirkung von wäßrigem Cyanammonium auf Aldehyd realisiert, wodurch er sich veranlaßt sah, in der Reaktion von Strecker das Cyanammonium die Hauptrolle spielen zu lassen.

N. Zelinsky und G. Stadnikoff⁵⁾, die sich auf die Fähigkeit des Cyankaliums und des Cyanammoniums, in wäßriger oder wäßrig-alkoholischer Lösung einer bedeutenden hydrolytischen Spaltung zu

¹⁾ Ann. d. Chem. **75**, 29.

²⁾ Ann. d. Chem. **177**, 111; **200**, 120 und **205**, 1.

³⁾ Diese Berichte **13**, 381 [1880].

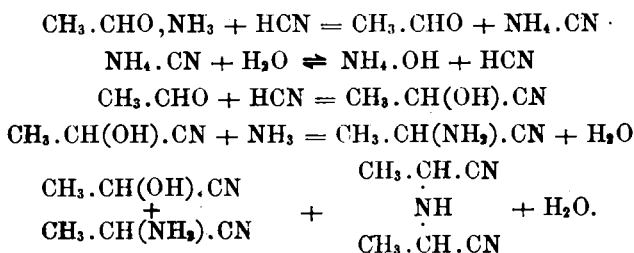
⁴⁾ Journ. Russ. Phys.-chem. Ges. **13**, 505 und **14**, 281.

⁵⁾ Ibidem **38**, 722; diese Berichte **39**, 1722 [1906].

unterliegen, stützten, haben eine andere Deutung der Streckerschen Reaktion gegeben; sie meinen nämlich, daß sowohl bei dieser, wie auch bei der von ihnen gegebenen Methode zur Darstellung von α -Aminosäuren durch Einwirkung von Cyankalium und Chlorammonium auf Aldehyde und Ketone zuerst ein Oxynitril entstehe und dieses in dem Maße, wie es gebildet wird, unmittelbar mit dem frei werdenden Ammoniak reagiere. Obschon sich letztere Erklärung auf theoretische Vorstellungen über den Zustand des Cyankaliums und Cyanammoniums in wäßriger Lösung stützte, konnte die Rechtfertigung einer solchen Ansicht bezüglich der Streckerschen Reaktion nur in der Feststellung jener Tatsache gefunden werden, daß in diesem Prozesse das Oxynitril stets als Zwischenprodukt erscheint.

E. Erlenmeyer und seine Mitarbeiter¹⁾ haben gezeigt, daß bei Einwirkung der Blausäure auf Aldehydammoniak außer dem Aminonitril noch Iminonitril entsteht; dabei entschieden sie sich dafür, daß das Iminonitril als ein Kondensationsprodukt von 2 Mol. Aminonitril unter Abspaltung von Ammoniak erscheint.

Sollte das Auftreten der Iminonitrile auf genanntem Wege erfolgen, so würde die Frage nach dem Mechanismus der Streckerschen Reaktion offen bleiben. Viel eher könnte man annehmen, das Iminonitril sei das Produkt einer Reaktion zwischen dem Oxynitril, als einer schwachen Säure, und dem Aminonitril, welches bekanntlich einen deutlich ausgeprägten basischen Charakter besitzt. Sollte diese Annahme richtig sein, so wird auch der Mechanismus der Streckerschen Reaktion ganz verständlich erscheinen: die Bildung des Iminonitrils setzt notwendig die Anwesenheit des Oxynitrils als Zwischenprodukt voraus, und der ganze Prozeß verläuft also nach folgendem Schema:



Die in dieser Richtung aufgestellten Versuche haben zu positiven Resultaten geführt; ich hatte die Möglichkeit, mich zu überzeugen, daß das Iminonitril tatsächlich ein Produkt der Reaktion zwischen Oxynitril und Aminonitril ist; folglich stellt das Oxynitril ein Zwischen-

¹⁾ Ann. d. Chem. 177, 111; 200, 120; 205, 1.

produkt der Streckerschen Reaktion vor, und deshalb entspricht jene theoretische Begründung, welche N. Zelinsky und G. Stadnikoff¹⁾ der Bildungsreaktion von α -Aminosäuren durch Einwirkung von Cyankalium und Chlorammonium oder Cyanammonium auf Aldehyde oder Ketone in wäßriger oder wäßrigalkoholischer Lösung gegeben haben, vollkommen der Wirklichkeit

Danach schien die Annahme wahrscheinlich, daß auch die Ester der Aminosäuren der Reaktion mit Oxynitrilen fähig sein und die Bildung eines Iminoderivats hervorrufen würden, welches bei der Hydrolyse eine Iminodicarbonsäure liefern mußte; die Richtigkeit dieser Annahme wurde ebenfalls durch den Versuch bestätigt.

Experimenteller Teil.

Iminodipropionsäure. Die wäßrige Lösung von 9 g salzsaurem α -Aminopropionitril wurde in eine Druckflasche gebracht und mit dem gleichen Volumen Äther, in welchem 4.5 g Acetaldehyd aufgelöst waren, überschichtet; zu diesem Gemische wurde unter Abkühlung mit Schnee und Salz und energischem Umschütteln aus einem Tropftrichter allmählich eine konzentrierte Lösung von 7 g Cyankalium hinzugefügt. Die Reaktion wurde auf der Schüttelmaschine bei Zimmertemperatur in 4—5 Stunden beendet. Die Bildung von Krystallen des Iminonitrils, auf die Erlenmeyer und Passavant hinweisen, habe ich nicht beobachtet. Es schied sich nur eine geringe Menge eines krystallinischen Produktes mit dem Schmp. 215° aus, welches nicht näher untersucht werden konnte. Die wäßrige und ätherische Lösung wurde durch Kochen mit Salzsäure verseift, das Salz der Iminosäure vom Chlorkalium und Chlorammonium durch Ausziehen mit absolutem Alkohol getrennt, nach Verjagen des Alkohols zwecks Entfernung der Oxysäure mit Äther gewaschen und sukzessive mit Bleioxyd und Schwefelwasserstoff bearbeitet; beim Eindampfen des Filtrats vom Schwefelblei auf dem Wasserbade entstand eine leimähnliche Masse, die beim Zerreiben mit Aceton oder absolutem Alkohol leicht krystallinisch wurde.

Zur Reinigung wird die Säure in Wasser gelöst, mit Tierkohle gekocht, auf dem Wasserbade eingeengt und vermittels Alkohol und Äther in krystallinischem Zustande ausgefällt; bei Zugabe von Alkohol allein fällt die Säure nicht aus ihrer Lösung in Wasser aus. Die Ausbeute betrug 10 g, was 73.5 % der Theorie ausmacht; falls das Iminonitril ein Kondensationsprodukt von 2 Mol. Aminonitril vorstellen würde, könnte die theoretische Ausbeute auf Iminodicarbonsäure nur 6.8 g betragen. Außer der Iminosäure wurden in diesem

¹⁾ loco cit.

Versuche nur 0.2 g Alanin, das nach seinem süßen Geschmack und übrigen Eigenschaften leicht erkannt wurde, erhalten.

Die Iminodipropionsäure stellt feine Krystalle vor, die in Wasser sehr leicht löslich, in Alkohol, Äther und Aceton unlöslich sind; in zugeschmolzenem Capillarröhrchen schmilzt die Säure unter Zersetzung bei 235—236°; sie besitzt ausgeprägt sauren Charakter.

Kennzeichnend sind die Salze dieser Säure. Schon Erlenmeyer und Passavant¹⁾ haben gezeigt, daß die Säure gegen kohlenensaures Barium einbasisch erscheint und ein Salz von der Formel $(C_6H_{10}NO_4)_2Ba$ bildet. Ebenso verhält sich die wäßrige Lösung der Säure auch gegen Nickelhydroxyd beim Kochen; es entsteht eine blaugrüne Lösung, die bei dem stärksten Eindampfen auf dem Wasserbade keine Krystalle abscheidet; nur bei Verdünnung mit Alkohol und nachfolgendem Ausfällen mit Äther gelang es, eine zähe Masse zu erhalten, die beim Trocknen bei 110° bald erstarrte; in diesem Falle erscheint das Salz als glasähnliche, grüne Masse.

Die Analyse des bei 135° bis zum konstanten Gewicht getrockneten Salzes lieferte folgendes Resultat:

0.2526 g Sbst.: 0.0492 g Nickeloxyd.

$(C_6H_{10}NO_4)_2Ni$. Ber. Ni 15.22. Gef. Ni 15.30.

Aus der konzentrierten, wäßrigen Lösung des Nickelsalzes wurden bei einer Behandlung mit Aceton in geringer Menge feine Krystalle von bläulichgrauer Farbe erhalten.

Das Kupfersalz entsteht beim Kochen der wäßrigen Lösung der Säure mit Kupfercarbonat; die tiefblaue Lösung scheidet ebenfalls auch bei dem schärfsten Einengen keine Krystalle aus; bei der Behandlung mit Alkohol und Äther fiel ein äußerst dickflüssiger Sirup aus; er konnte auf der Saugpumpe abgesaugt werden. Beim Stehen im Vakuum über Schwefelsäure erstarrt dieser dunkelblaue Sirup zuerst an der Oberfläche und verwandelt sich dann ganz in ein feinkrystallinisches Pulver von bläulichgrüner Farbe, welches noch immer Wasser in fast molekularem Verhältnis enthält; erst nach andauerndem Erhitzen auf 140—145° verliert das Salz schließlich alles Wasser, indem es grüne Färbung annimmt.

0.2510 g des bis zur Gewichtskonstanz getrockneten Salzes gaben 0.0887 g Kupferoxyd.

$C_6H_9NO_4Cu$. Ber. Cu 28.54. Gef. Cu 28.24.

Beim Versetzen der konzentrierten, wäßrigen Lösung dieses Salzes mit Aceton fallen hellblaue Krystalle aus.

0.1811 g des lufttrocknen Salzes gaben 0.0563 g Kupferoxyd.

$C_6H_9NO_4Cu \cdot 2H_2O$. Ber. Cu 24.59. Gef. Cu 24.84.

Ein anderes Mal fielen bei der Behandlung der wäßrigen Salzlösung mit Aceton anfangs kleine blaue Krystalle aus; beim Stehen schied sich noch etwas Salz aus, jedoch schon von himmelblauer Farbe; die Entstehungsbedingungen dieser Salze blieben vorläufig unaufgeklärt; man kann aber sagen, daß dies keine Salze isomerer Säuren sind, sondern nur verschiedene

¹⁾ l. c.

Krystalhydrate des Kupfersalzes einer und derselben Säure; sie werden sämtlich aus einem Ausgangsprodukte erhalten und besitzen gleiche Löslichkeit in Wasser; das Gesagte gilt auch für die Nickelsalze. Somit erscheint die Iminosäure dem Kupfercarbonat gegenüber als zweibasisch.

Reaktion zwischen α -Oxy-propionitril und dem Äthylester des synthetischen Alanins¹⁾.

Unter denselben Bedingungen wurden $\frac{1}{10}$ Mol. salzsauren Alaninesters, 5 g Acetaldehyd und 7 g Cyankalium in Reaktion genommen. Das Reaktionsprodukt wurde durch Kochen mit Salzsäure verseift. Nach entsprechender Aufarbeitung wurden 9 g Iminodipropionsäure, was 56 % der theoretischen Ausbeute ausmacht, und ca. 0.5 g Alanin erhalten. Diese Säure erwies sich, ihrer Löslichkeit, sowie anderen Eigenschaften nach, als identisch mit der im ersten Versuche dargestellten; sie war in Wasser leicht löslich, erstarrte erst nach Behandlung mit Alkohol oder Aceton und schmolz im geschlossenen Capillarrohr bei 235° unter Zersetzung.

0.1609 g Sbst.: 0.2613 g CO₂, 0.1018 g H₂O.

C₆H₁₁NO₄. Ber. C 44.67, H 6.89.

Gef. » 44.30, » 7.08.

Mit Bariumcarbonat liefert die Säure ein Salz der Formel (C₆H₁₀NO₄)₂Ba; dasselbe ist in Wasser leicht löslich, in Alkohol, Äther und Aceton unlöslich.

0.2992 g des bei 105° getrockneten Salzes gaben 0.1551 g BaSO₄.

(C₆H₁₀NO₄)₂Ba. Ber. Ba 30.02. Gef. Ba 30.50.

Ein Strukturisomeres dieser Säure ist von Heintz²⁾ durch Einwirkung von Ammoniak auf Äthylenjodpropionsäure erhalten worden; auch in diesem Falle erschien die Iminosäure vermutlich als Reaktionsprodukt zwischen β -Alanin und β -Jodpropionsäure und nicht als Resultat der Kondensation von 2 Mol. Aminosäure unter Austritt von Ammoniak.

Iminotricarbonsäure aus Glutaminsäure.

5 g salzsauren Glutaminsäureäthylesters wurden mit Cyankalium und Acetaldehyd in molekularem Verhältnis in Reaktion gebracht; nach Verseifung des Reaktionsprodukts mit Salzsäure und üblicher Aufarbeitung des Chlorhydrats entstand eine in Wasser stark lösliche Säure; beim Eindampfen der Lösung auf dem Wasserbade schied sich die Säure HOOC.CH₂.CH₂.CH(COOH).NH.CH(CH₃).COOH als leimähnliche Masse aus, die erst nach Behandlung mit Aceton erstarrte. Die Ausbeute betrug 2.7 g, d. i. 60% der Theorie.

¹⁾ Das Alanin wurde nach der Methode von N. Zelinsky und G. Stadnikoff dargestellt.

²⁾ Ann. d. Chem. **156**, 42.

Das Kupfersalz, welches durch Kochen der wäßrigen Lösung der Säure mit Kupfercarbonat erhalten wurde, erwies sich als ebenso leicht in Wasser löslich, wie das entsprechende Salz der Iminodipropionsäure. Beim Versetzen der eingeeigneten wäßrigen Salzlösung mit absolutem Alkohol entstehen feine, blaugrüne Krystalle.

0.1894 g des lufttrocknen Salzes verloren beim Erhitzen auf 125° 0.0148 g Wasser.

$(C_8H_{10}NO_6Cu)_2 \cdot Cu \cdot 3H_2O$. Ber. H_2O 7.98. Gef. H_2O 7.81.

0.1746 g des trocknen Salzes gaben 0.0679 g Kupferoxyd.

$(C_8H_{10}NO_6Cu)_2 \cdot Cu$. Ber. Cu 30.62. Gef. Cu 31.09.

Somit sind im Kupfersalze der Iminotricarbonsäure (Glutarimino-propionsäure) alle drei Carboxylwasserstoffatome durch Metall ersetzt.

Als diese Resultate bereits erhalten worden waren, erschien eine Mitteilung von Ciamician und Silber¹⁾, betreffend eine von ihnen unternommene Untersuchung der α -Iminodipropionsäure, welche den Zweck hat, die von der Theorie zu erwartenden Stereoisomeren zu isolieren und zu studieren; sie realisierten die Synthese dieser Iminosäure bei ihren Versuchen über den Einfluß des Lichtes auf den Verlauf der Streckerschen Reaktion (3-prozentige Blausäure + Aldehydammoniak), wobei die Reaktion bei ihnen erst nach sechs Monaten beendigt war, während bei mir der ganze Prozeß in 4—5 Stunden verläuft. Zudem scheinen die Bedingungen, unter denen Ciamician und Silber ihre Beobachtungen angestellt haben, wie aus ihrer Abhandlung zu sehen ist, keine allgemeine Anwendung zu haben. Vorliegende Untersuchung ist, wie man aus dem theoretischen Teile dieser Mitteilung sehen kann, zu einem anderen Zwecke angefangen worden und wird fortgesetzt werden, da diese Reaktion die Möglichkeit gibt, nicht nur den Bildungsprozeß des Iminonitrils zu erklären, sondern auch Iminosäuren mit verschiedenen Radikalen und verschiedener Stellung der Iminogruppe bezüglich der Carboxylgruppen je nach dem Ausgangsmaterial — Aldehyd und Aminonitril oder Aminosäureester — zu synthetisieren. Nach dem ausführlichen Studium der Eigenschaften der Iminosäuren hoffe ich, in weiteren Arbeiten zu ihren anderen interessanten Derivaten überzugehen.

Ich halte es für meine Pflicht, Hrn. Professor Dr. N. Zelinsky, dessen Ratschläge ich bei dieser Untersuchung benutzt habe, hier meinen besten Dank auszusprechen.

Moskau, Januar 1907.

¹⁾ Diese Berichte 39, 3942 [1906].