

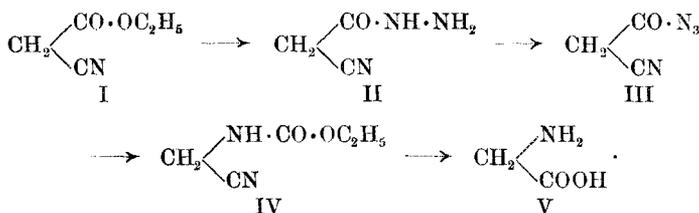
Mitteilung aus dem Chemischen Institut der Universität Köln

Darstellung von α -Aminosäuren aus Alkyl-cyanessigsäuren

Von August Darapsky

(Eingegangen am 28. August 1936)

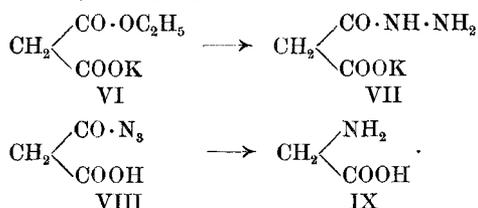
Wie ich in Gemeinschaft mit Hillers¹⁾ fand, läßt sich Cyanessigsäure nach der Azidreaktion unschwer in Aminoessigsäure überführen. Man geht dabei vom Cyanessigester (I) aus und stellt daraus zunächst Cyanacethydrazid (II) dar. Dieses wird sodann in Cyanacetazid (III) umgewandelt, das beim Kochen mit Alkohol in das zugehörige Urethan (IV) übergeht. Letzteres endlich liefert bei der Hydrolyse unter Austritt von Kohlendioxyd, Alkohol und Ammoniak infolge gleichzeitiger Verseifung der Cyangruppe Aminoessigsäure (V).



Für die Darstellung von Glykokoll selbst kommt dieser Weg freilich nicht in Betracht, da hierfür kürzere und bequemere Verfahren zur Verfügung stehen. Man konnte aber erwarten, daß die Methode für die Gewinnung homologer α -Aminosäuren vielleicht auch praktischen Wert besäße, da die hierzu erforderlichen alkylierten Cyanessigester durch Umsetzung von Alkylhalogeniden mit Natriumcyanessigester leicht zugänglich sind.

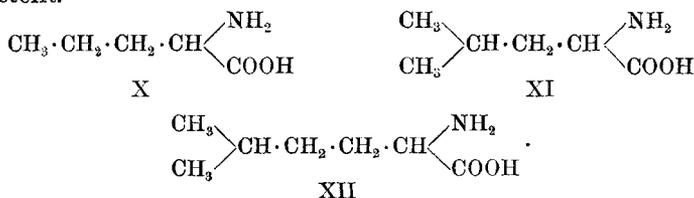
¹⁾ Dies. Journ. (2) 92, 299 (1915).

Ein damit verwandtes, noch einfacheres Verfahren haben Curtius und Sieber¹⁾ aufgefunden: Sie gingen von dem durch partielle Verseifung von Malonester leicht und mit guter Ausbeute erhältlichen Esterkaliumsalz (VI) aus; dieses wurde in das Hydrazidkaliumsalz (VII) übergeführt, das bei der Behandlung mit Salzsäure und Natriumnitrit Malonazidsäure (VIII) lieferte, welche letztere endlich beim Stehen und Erwärmen der salzsauren Reaktionslösung unmittelbar in das Hydrochlorid des Glykokolls (IX) überging.



Aus alkylierten Malonsäuren lassen sich so, wie Curtius²⁾ mit seinen Schülern an zahlreichen Beispielen gezeigt hat, leicht die verschiedensten α -Aminosäuren darstellen.

Um die allgemeine Anwendbarkeit der Gewinnung von α -Aminosäuren aus alkylierten Cyanessigsäuren zu prüfen, habe ich zunächst Herrn Decker veranlaßt, n-Propyl-cyanessigester mittels der Azidreaktion in α -Amino-n-valeriansäure (X) überzuführen. Fräulein Steuernagel hat dann im hiesigen Institut in analoger Weise aus Isobutyl-cyanessigester α -Amino-isobutyllessigsäure (racemisches Leucin)(XI) und Herr Schiedrum aus Isoamyl-cyanessigester α -Amino-isoamyllessigsäure (XII) dargestellt.



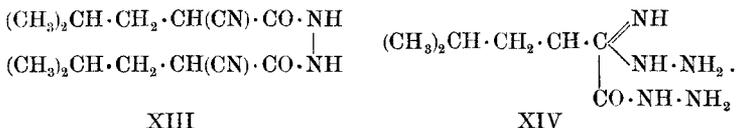
Während das Hydrazid der Isoamyl-cyanessigsäure gleich dem Cyanacethydrazid³⁾ selbst eine gut kristallisierende Ver-

¹⁾ Ber. 54, 1430 (1921); 55, 1543 (1922).

²⁾ Dies. Journ. (2) 125, 211 (1930).

³⁾ v. Rothenburg, Ber. 27, 687 (1894).

bindung darstellt, konnten die Hydrazide der n-Propyl- und Isobutyl-cyanessigsäure nur in flüssiger, nicht reiner Form erhalten werden, gaben aber mit aromatischen Aldehyden bzw. Aceton feste, wohl charakterisierte Kondensationsprodukte. Besonders bemerkenswert ist das Verhalten von Isobutyl-cyanessigeste gegen Hydrazin: Das primäre Hydrazid entsteht nur beim Arbeiten mit Hydrazinhydrat in alkoholischer Lösung und in der Kälte, in der Wärme wird statt dessen das sekundäre Hydrazid (XIII) erhalten, während endlich die unmittelbare Einwirkung von wasserfreiem Hydrazin auf den Ester unter gleichzeitiger Anlagerung von 1 Mol. Hydrazin an die Cyangruppe ein Hydrazidin-hydrazid (XIV) liefert.



Die Azide der genannten drei alkylierten Cyanessigsäuren sind ölige, nicht krystallisierende Körper, auch die zugehörigen Urethane konnten nur in Form dunkler Syrupe erhalten werden. Die durch Hydrolyse der drei Urethane gewonnenen Aminosäuren dagegen sind gut krystallisierende Substanzen und erwiesen sich als solche und durch ihre Derivate als identisch mit den bereits bekannten, auf anderen Wegen dargestellten Verbindungen.

Beschreibung der Versuche

I. α -Amino-n-valeriansäure aus n-Propyl-cyanessigeste

[Bearbeitet von Heinrich Decker¹⁾]

n-Propyl-cyanessigsäure-äthylester,



Diese Verbindung wurde nach der Vorschrift von E. Fischer und Brieger²⁾ aus n-Propylbromid und Cyanessigeste in Gegenwart von Natriumalkoholat dargestellt. Wir haben aber das Rohprodukt nur durch sorgfältige fraktionierte Destillation

¹⁾ Vgl. Heinrich Decker, Inaug.-Diss. Köln 1921. Ungedruckt.

²⁾ Ber. 48, 1520 (1915).

i. V. gereinigt; an dem dabei benutzten Fraktionskolben war seitlich ein Hempelscher Aufsatz angeschmolzen.

113 g Cyanessigsäureäthylester (1000 M.M.), eine Lösung von 24 g Natrium (1050 M.M.) in 300 g absolutem Alkohol und 130 g n-Propylbromid (1050 M.M.) lieferten so 106 g einmal destilliertes Produkt vom Sdp. 105—110° bei 14—15 mm. Bei erneuter Destillation ging die Hauptmenge zwischen 108—110° unter 14—15 mm über. Ausbeute: 65 g entsprechend 45% d. Th. Die Analyse ergab gut stimmende Werte:

0,137 g Subst.: 0,310 g CO₂, 0,106 g H₂O. — 0,125 g Subst.: 9,9 ccm N (18°, 765 mm).

C ₈ H ₁₃ O ₂ N (155)	Ber. C 61,93	H 8,38	N 9,03
	Gef. „ 61,7	„ 8,6	„ 9,2

n-Propyl-cyanacet-hydrazid,



15,5 g n-Propyl-cyanessigester (100 M.M.) wurden unter Kühlung mit kaltem Wasser und unter öfterem Umschütteln allmählich mit 6 g Hydrazinhydrat (120 M.M.) vermischt. Der abgespaltene Alkohol und das überschüssige Hydrazinhydrat wurden darauf im Vakuumexsiccator möglichst entfernt. Es blieb eine schwach gelbliche, sirupöse Flüssigkeit zurück, die sich bei längerem Stehen im Exsiccator rot färbte. Das Produkt war auch in einer Kältemischung nicht zum Erstarren zu bringen.

Acetonverbindung. Obiger das Hydrazid enthaltender Sirup wurde mit überschüssigem Aceton versetzt, wobei sofort intensiver Geruch nach Dimethylketazin und starke Erwärmung sowie allmählich dunkle Rotfärbung eintraten. Nach dem Abdunsten des überschüssigen Acetons i. V. wurde das zurückbleibende rote Öl mit Wasser versetzt. Nach längerem Reiben mit einem Glasstab schied sich die Acetonverbindung als weiße, amorphe Masse ab, die, einige Male mit Wasser und mit Äther ausgewaschen, rein war. Die Substanz ist leicht löslich in Alkohol und Aceton, dagegen schwer in Äther. Schmp. 98—100°.

0,1046 g Subst.: 0,2284 g CO₂, 0,079 g H₂O. — 0,118 g Subst.: 24,1 ccm N (21°, 764 mm).

C ₉ H ₁₅ O ₂ N ₂ (181)	Ber. C 59,66	H 8,28	N 23,20
	Gef. „ 59,2	„ 8,4	„ 23,8

n-Propyl-cyanacet-azid,
 $\text{CH}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{CN}) \cdot \text{CO} \cdot \text{N}_3$

Das nach Obigem aus 15,5 g Ester und 6 g Hydrazinhydrat erhaltene Reaktionsprodukt wurde in Wasser gelöst, der ausgeschiedene unveränderte Ester im Scheidetrichter von der wäßrigen Lösung getrennt und die Flüssigkeit noch einmal ausgeäthert. Die Lösung wurde darauf mit einem großen Überschuß an Salzsäure versetzt, mit 50 ccm Äther überschichtet und unter starker Kühlung langsam eine Lösung von 10,5 g Natriumnitrit (150 M. M.) eingetragen. Der Überschuß an Salzsäure ist nötig, um die Bildung von sekundärem Hydrazid zu vermeiden¹⁾. Unter lebhafter Gasentwicklung färbte sich der Äther schwach rötlich. Die wäßrige Lösung wurde noch 2-mal mit frischem Äther ausgeschüttelt und die vereinigten ätherischen Auszüge nach dem Trocknen mit Natriumsulfat im Vakuumexsiccator eingedunstet. Das Azid blieb als gelbrotes, stechend riechendes Öl zurück, das in der Flamme schwach verpuffte und im Wasser, Alkohol und Äther leicht löslich war. Eine Probe wurde mit Natronlauge erwärmt und nach dem Ansäuern mit Schwefelsäure die Stickstoffwasserstoffsäure abdestilliert; das Destillat gab mit Silbernitrat explosives Silberazid.

n-Propyl-cyanmethyl-carbaminsäureäthylester,
 $\text{CH}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{CN}) \cdot \text{NH} \cdot \text{CO}_2 \text{C}_2\text{H}_5$

Die getrocknete ätherische Lösung des Azids (aus 15,5 g Ester) wurde am Rückflußkühler mit 100 ccm absolutem Alkohol auf dem Wasserbad erhitzt und die Kühlung so geregelt, daß der Äther allmählich verdampfte. Nach 1-stündigem Kochen war die Stickstoffentwicklung beendet. Die Hauptmenge des Alkohols wurde abdestilliert und der Rest im Vakuumexsiccator entfernt. Das so erhaltene Urethan bildete ein braunrotes Öl, das auch nach längerem Stehen im Exsiccator nicht fest wurde. Das Öl war leicht löslich in Alkohol, unlöslich in Äther. Es wurde nicht analysiert, sondern sofort auf α -Amino-n-valeriansäure weiterverarbeitet.

¹⁾ Vgl. Curtius, dies. Journ. [2] 94, 276 (1916).

α -Amino-n-valeriansäure,
 $\text{CH}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{NH}_2) \cdot \text{CO}_2\text{H}$

Das Urethan wurde mit der 10-fachen Menge konzentrierter Salzsäure bis zur Beendigung der Kohlendioxidentwicklung 15 Stunden gekocht. Die erkaltete und filtrierte Lösung wurde auf dem Wasserbad zur Trockne eingedampft und der Rückstand durch längeres Stehen i. V. über Kali von den letzten Spuren Wasser und Salzsäure befreit. Beim Aufnehmen mit absolutem Alkohol löste sich die salzsaure Aminosäure auf. Das ungelöst bleibende Ammonchlorid wurde abfiltriert und der Alkohol abdestilliert. Der Rückstand wurde in Wasser gelöst, durch Kochen mit frisch gefälltem Silberoxyd die Salzsäure entfernt und das gelöste Silber mit Schwefelwasserstoff gefällt. In das heiße Filtrat wurde nach dem Wegkochen des Schwefelwasserstoffs so lange frisch gefälltes Kupferhydroxyd eingetragen, bis sich nichts mehr löste. Die dunkelblaue Lösung wurde eingedampft und das sich dabei abscheidende Kupfersalz mit Schwefelwasserstoff in Gegenwart von etwas verdünnter Essigsäure zerlegt, weil sonst das Kupfersulfid zum Teil kolloidal gelöst bleibt. Beim Eindampfen des Filtrats fiel die Aminosäure als weiße Krystallmasse aus. Durch Umlösen aus 92% igem Alkohol wurden durchscheinende weiße, atlasglänzende Blättchen von bitterlich süßem Geschmack erhalten. Die Ausbeute betrug 3,6 g oder 31% d. Th., berechnet auf den angewandten Ester.

0,127 g Subst.: 0,2382 g CO_2 , 0,1082 g H_2O . — 0,1018 g Subst.: 10,9 ccm N (21°, 756 mm).

$\text{C}_5\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}$ (117)	Ber. C 51,28	H 9,40	N 11,96
	Gef. „ 51,1	„ 9,6	„ 12,1

α -Amino-n-valeriansäure wurde auf anderen Wegen zuerst von A. Lipp¹⁾ und von Juslin²⁾ sowie später von Slimmer³⁾ und von Curtius und Lehmann⁴⁾ dargestellt. Die von uns erhaltene Säure zeigte die bekannten Eigenschaften und schmolz in Übereinstimmung mit den Angaben von Slimmer im geschlossenen Röhrchen bei 285° (unkorr.) bzw. 291° (korr.) u. Zers.

¹⁾ Ann. Chem. **211**, 259 (1882).

²⁾ Bull. Soc. chim. France [2] **37**, 4 (1882).

³⁾ Ber. **35**, 404 (1902).

⁴⁾ Dies Journ. (2) **125**, 230 (1930).

Hydrochlorid. Eine Lösung der Aminosäure in verdünnter Salzsäure wurde zur Trockne eingedampft. Das noch etwas gelblich gefärbte Salz wurde beim Waschen mit Äther weiß. Es zeigte die von A. Lipp angegebenen Eigenschaften.

0,137 g Subst.: 0,1274 g AgCl.

$C_5H_{12}O_2NCl$ (153,5) Ber. Cl 23,13 Gef. Cl 23,0

Kupfersalz. Wurde durch Kochen einer Lösung der Aminosäure in der 1000-fachen Menge Wasser mit überschüssigem frisch gefälltem Kupferhydroxyd und Einengen des Filtrats auf dem Wasserbad dargestellt. Das abgeschiedene blaßblaue Salz war nach mehrmaligem Waschen mit Wasser rein und besaß die angegebenen Eigenschaften¹⁾.

0,1206 g Subst.: 10,5 ccm N (25°, 763 mm). — 0,155 g Subst.: 0,042 g CuO.

$C_{10}H_{20}O_4N_2Cu$ (295,5) Ber. N 9,48 Cu 21,49 Gef. N 9,7 Cu 21,6

Benzoylverbindung. Diese wurde nach den Angaben von Slimmer²⁾ durch Schütteln der Aminosäure in wäßriger Lösung mit Benzoylchlorid in Gegenwart von Natriumbicarbonat dargestellt und zeigte nach dem Umkrystallisieren aus heißem Wasser den angegebenen Schmelzpunkt 152° und die übrigen Eigenschaften. Nur fanden wir, daß die Substanz in Äther so gut wie unlöslich ist.

0,164 g Subst.: 9,4 ccm N (21,5°, 762 mm).

$C_{12}H_{15}O_3N$ (221) Ber. N 6,33 Gef. N 6,5

Benzolsulfoverbindung. Entsprechend der Vorschrift von E. Fischer³⁾ für die Darstellung von Benzolsulfo-leucin wurde α -Amino-n-valeriansäure in alkalischer Lösung mit überschüssigem Benzolsulfochlorid längere Zeit geschüttelt. Beim Ansäuern mit Salzsäure fiel die Benzolsulfoverbindung aus. Durch Umkrystallisieren aus heißem Wasser wurden feine, weiße Nadelchen erhalten. Schmp. 148—150° (unkorr.) bzw. 150—152° (korr.). Leicht löslich in Alkohol und Äther, ziemlich schwer in heißem Wasser.

0,1688 g Subst.: 8,1 ccm N (17°, 764 mm).

$C_{11}H_{15}O_4NS$ (257) Ber. N 5,32 Gef. O 5,6

¹⁾ A. Lipp, Ann. Chem. 211, 359 (1882); Baum, Ber. 19, 508 (1886).

²⁾ Ber. 35, 404 (1902).

³⁾ Ber. 33, 2380 (1900).

II. α -Amino-isobutyl-essigsäure (Leucin) aus Isobutyl-cyanessigester

[Bearbeitet von Elisabeth Steuernagel¹⁾]

Isobutyl-cyanessigsäure-äthylester, (CH₃)₂CH.CH₂.CH(CN).CO₂C₂H₅

Dieser Ester wurde zuerst von Henry²⁾ aus Isobutyljodid und Natriumcyanessigester dargestellt. Wir benutzten dazu Isobutylbromid und verfahren mit einigen kleinen Abänderungen nach den Angaben von E. Fischer und Flatau³⁾ für Isopropylcyanessigester. Inzwischen wurde der Ester in gleicher Weise auch von Curtius und Benckiser⁴⁾ gewonnen.

Eine Lösung von 18,8 g Natrium und 225 g Alkohol wurden mit 88 g Cyanessigsäureäthylester versetzt und unter Erhitzen auf dem Wasserbad 106,5 g Isobutylbromid im Laufe von 14 Stunden tropfenweise hinzugefügt. Nach weiterem 1-stündigem Erhitzen war die Reaktion beendet. Der gebildete Isobutylcyanessigester wurde in der üblichen Weise abgeschieden und durch sorgfältige fraktionierte Destillation i. V. gereinigt. Der verwandte Claisen-Kolben enthielt einen längeren Hals, der mit Glaskugeln gefüllt war. Es wurden 3 Fraktionen besonders aufgefangen und jede derselben analysiert.

1. Fraktion: 99—110° bei 12 mm. — 0,1048 g Subst.: 0,210 g CO₂, 0,064 g H₂O.

2. Fraktion: 110—115° bei 12 mm. — 0,1154 g Subst.: 0,267 g CO₂, 0,0855 g H₂O.

3. Fraktion: 115—120° bei 12 mm. — 0,160 g Subst.: 0,385 g CO₂, 0,135 g H₂O.



Ber.	C	63,9			H	8,88		
Gef.	„	1. 65,6	2. 63,1	3. 65,6	„	1. 6,8	2. 8,3	3. 9,4

Die 2. Fraktion kam in ihrer Zusammensetzung dem Isobutylcyanessigester am nächsten. Sie wurde nochmals destilliert. Der reine Ester ging bei 111—115° unter 12 mm Druck über. Ausbeute: 45 g entsprechend 34 % d. Th.

¹⁾ Vgl. Elisabeth Steuernagel, Inaug.-Diss. Köln, 1921. Ungedruckt.

²⁾ Jahresbericht f. Chem. 1889, 638.

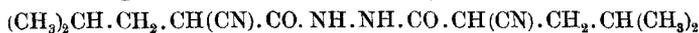
³⁾ Ber. 42, 2983 (1909).

⁴⁾ Dies. Journ. (2) 125, 236 (1930).

0,1885 g Subst.: 0,440 g CO₂, 0,146 g H₂O. — 0,2 g Subst.:
14,8 ccm N (17°, 764 mm).

C ₉ H ₁₅ O ₂ N (169)	Ber. C 63,90	H 8,88	N 8,28
	Gef. „ 63,7	„ 8,7	„ 8,6

[Di-isobutyl-cyanacet]-hydrazid,



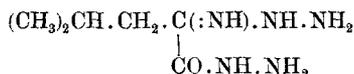
Eine Lösung von 5,07 g Isobutylcyanessigester (30 M. M.) in 15 g absolutem Alkohol wurde mit 1,8 g Hydrazinhydrat (36 M. M.) versetzt und am Rückflußkühler gekocht. Es trat Rotfärbung und Geruch nach Ammoniak auf. Nach dem Abdampfen des Alkohols auf dem Wasserbad wurde der Rückstand mit Wasser versetzt. Es schieden sich weiße Blättchen ab, die zur Reinigung in wenig Alkohol gelöst und mit Wasser wieder gefällt wurden. Die Substanz ist in Alkohol und Äther löslich, in Wasser und Salzsäure unlöslich. Schmp.: 198°. Ausbeute: 0,95 g entsprechend 34% d. Th.

0,1 g Subst.: 0,2209 g CO₂, 0,0698 g H₂O. — 0,1 g Subst.: 17,5 ccm N (23°, 756 mm).

C ₁₄ H ₂₂ O ₂ N ₄ (278)	Ber. C 60,42	H 7,92	N 20,16
	Gef. „ 60,3	„ 7,8	„ 20,3

Die wäßrig-alkoholische Lösung gab beim Schütteln mit Benzaldehyd kein Kondensationsprodukt.

Monohydrazidin-hydrazid,



Zu 1,15 g wasserfreiem Hydrazin (36 M. M.) wurden unter Eiskühlung 5,07 g Isobutylcyanessigester (30 M. M.) gegeben und das Gemisch in einem geschlossenen Kölbchen noch 2 Stunden in der Kälte stehen gelassen. Es schied sich ein weißes Pulver ab, das abgenutscht, in warmem Alkohol gelöst und mit Äther wieder gefällt wurde. Leicht löslich in Wasser, schwer in kaltem Alkohol und unlöslich in Äther. Schmp.: 101°. Ausbeute: 1,1 g oder 59% d. Th.

0,1 g Subst.: 0,164 g CO₂, 0,0803 g H₂O. — 0,1 g Subst.: 32,4 ccm N (17°, 766 mm).

C ₇ H ₁₇ ON ₆ (187)	Ber. C 44,92	H 9,09	N 37,43
	Gef. „ 44,7	„ 9,0	„ 37,7

Die wäßrige Lösung obigen Monohydrazidins gab, wie zu erwarten, mit Benzaldehyd ein Kondensationsprodukt, das aber nicht näher untersucht wurde.

Isobutyl-cyanacet-hydrazid,
 $(\text{CH}_3)_2\text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{CN}) \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{NH}_2$

Eine Lösung von 5,07 g Isobutylcyanessigester (30 M. M.) in 20 g absolutem Alkohol wurde mit 1,8 g frisch destilliertem Hydrazinhydrat (36 M. M.) versetzt und die Mischung in einer verschlossenen Flasche einen Tag stehen gelassen. Dann wurde der Alkohol und das unveränderte Hydrazinhydrat im Vakuumexsiccator über Schwefelsäure entfernt. Isobutylcyanacethydrazid blieb als dickes, schwach gelbliches Öl zurück. Alle Versuche, dieses durch längeres Stehen i. V., starkes Abkühlen oder Reiben zum Erstarren zu bringen, waren erfolglos. Dagegen lieferte das ölige Hydrazid mit Aceton, Benzaldehyd und Salicylaldehyd feste, gut krystallisierende Kondensationsprodukte.

Acetonverbindung. Das ölige Hydrazid (aus 5,07 g Isobutylcyanessigester) wurde mit überschüssigem Aceton versetzt und die Lösung im Vakuumexsiccator eingedunstet. Beim Rühren trat völliges Erstarren der Masse ein. Sie wurde gepulvert und einige Male mit Wasser und darauf mit wenig Äther gewaschen. Die Acetonverbindung ist unlöslich in Wasser und schwer löslich in Äther. Schmp. 81—82°. Ausbeute: 4,2 g oder 71%.

0,1 g Subst.: 0,2265 g CO_2 , 0,0773 g H_2O . — 0,1 g Subst.: 18,9 ccm N (15°, 754 mm).

$\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{ON}_3$ (195)	Ber. C 61,54	H 8,72	N 21,54
	Gef. „ 61,8	„ 8,7	„ 21,8

Benzalverbindung. Schied sich aus einer mit Salzsäure angesäuerten Lösung des öligen Hydrazids (aus 5,07 g Isobutylcyanessigester) in etwa der 8-fachen Menge Wasser beim Schütteln mit Benzaldehyd in weißen Flocken aus. Das Rohprodukt wurde aus heißem Alkohol umkrystallisiert; beigemengtes Benzaldazin bleibt dabei in der Mutterlauge. Die Benzalverbindung schmilzt bei 95°. Ausbeute: 5,8 g entsprechend 79%.

0,1 g Subst.: 0,2533 g CO₂, 0,0617 g H₂O. — 0,1 g Subst.: 14,9 cem N (15°, 764 mm).

C ₁₄ H ₁₇ ON ₃ (243)	Ber. C 69,13	H 6,99	N 17,28
	Gef. „ 69,1	„ 6,9	„ 17,5

o-Oxybenzalverbindung. Wurde analog obiger Benzalverbindung aus dem rohen Hydrazid und Salicylaldehyd dargestellt. Beim Aufnehmen des Rohprodukts mit kaltem Alkohol blieb etwas o-Oxybenzaldehyd vom Schmp. 213—214° ungelöst. Aus der alkoholischen Lösung fiel auf Zusatz von Wasser die o-Oxybenzalverbindung aus. Sie wurde nochmals aus alkoholischer Lösung mit Wasser umgefällt. Schwach gelbes Pulver vom Schmp. 115°.

0,1 g Subst.: 0,2372 g CO₂, 0,057 g H₂O. — 0,1 g Subst.: 14,1 cem N (16°, 766 mm).

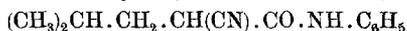
C ₁₄ H ₁₇ O ₂ N ₃ (259)	Ber. C 64,87	H 6,56	N 16,22
	Gef. „ 64,7	„ 6,4	„ 16,5

Isobutyl-cyanacet-azid,



Diese Verbindung wurde ganz analog dem n-Propylcyanessigsäureazid aus dem rohen Hydrazid dargestellt. Um die Bildung von sekundärem Hydrazid zu vermeiden, war auch hier ein großer Überschuß von Salzsäure erforderlich. Isobutylcyanessigsäureazid bildet ein schwach gelbliches Öl von stechendem Geruch. Es löst sich leicht in Wasser und Äther. In der Flamme erhitzt, explodiert es.

Isobutyl-cyanacet-anilid,



Eine ätherische Lösung des Azids wurde mit überschüssigem Anilin versetzt. Nach kurzem Stehen schied sich das Anilid als fester Niederschlag aus. Die Flüssigkeit zeigte starken Geruch nach Stickstoffwasserstoff. Durch Umkristallisieren aus heißem Alkohol wurden prächtig glänzende, weiße Blättchen erhalten, die bei 192° schmolzen.

0,1 g Subst.: 0,2659 g CO₂, 0,0651 g H₂O. — 0,1 g Subst.: 11,3 cem N (15°, 758 mm).

C ₁₃ H ₁₆ ON ₂ (216)	Ber. C 72,22	H 7,41	N 12,96
	Gef. „ 72,5	„ 7,3	„ 13,1

Isobutyl-cyanmethyl-carbaminsäureäthylester,
 $(\text{CH}_3)_2\text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{CN}) \cdot \text{NH} \cdot \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$

Isobutylcyanessigsäureazid (aus 15,21 g Isobutylcyanessigester) wurde in 50 ccm absolutem Alkohol gelöst und am Rückflußkühler auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Nach Aufhören der Stickstoffentwicklung wurde die hellbraune Lösung völlig eingedunstet. Das erhaltene dicke Öl erstarrte auch nach längerem Stehen nicht. Die Ausbeute, bezogen auf den angewandten Ester, betrug 9 g entsprechend 54% d. Th.

α -Amino-isocaproensäure (racemisches Leucin),
 $(\text{CH}_3)_2\text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{NH}_2) \cdot \text{CO}_2\text{H}$

9 g des obigen rohen Urethans wurden mit 125 ccm konz. Salzsäure am Rückflußkühler gekocht. Nach 15-stündigem Kochen war die Kohlendioxydentwicklung so gut wie beendet und das Öl fast ganz in Lösung gegangen. Spuren ungelöster Substanz wurden abfiltriert und die salzsaure Lösung i. V. zur Trockne eingedampft. Aus dem erhaltenen Gemisch von salzsaurem Leucin und Ammoniumchlorid wurde die freie Aminosäure nach den Angaben von E. Fischer¹⁾ gewonnen. Aus heißem Wasser schied sich die Aminosäure in großen Blättchen von lebhaftem Lichtreflex ab. Sie zeigte die bekannten Eigenschaften. Sie schmolz im geschlossenen Röhrchen bei 293°. Die Ausbeute betrug 3,5 g oder 51% d. Th.

0,1 g Subst.: 0,201 g CO_2 , 0,8893 g H_2O . — 0,1 g Subst.: 9,4 ccm N (15°, 758 mm).

$\text{C}_6\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}$ (131)	Ber. C 54,96	H 9,92	N 10,69
	Gef. „ 54,8	„ 9,9	„ 10,9

Kupfersalz. Wurde nach den Angaben von Hüfner²⁾ durch Kochen einer wäßrigen Lösung der Aminosäure mit überschüssigem frisch bereiteten Kupferhydroxyd dargestellt und schied sich beim Einengen der Lösung in hellblauen Blättchen ab. Zur Analyse wurde das Salz i. V. bei 100° getrocknet.

0,1 g Subst.: 7,5 ccm N (15°, 764 mm). — 0,2 g Subst.: 0,0495 g CuO .

$\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{N}_2\text{Cu}$ (323,57)	Ber. N 8,65	Cu 19,64
	Gef. „ 8,8	„ 19,8

¹⁾ Ber. 33, 2373 (1900).

²⁾ Dies. Journ. (2) 1, 12 (1870).

Benzolsulfoverbindung. Diese Verbindung wurde nach der Vorschrift von E. Fischer¹⁾ durch Schütteln der Aminosäure in alkalischer Lösung mit einem großen Überschuß von Benzolsulfochlorid dargestellt. Das Rohprodukt wurde aus siedendem Benzol unter Zusatz von Petroläther umkrystallisiert. Die Substanz zeigte die angeführten Eigenschaften. Schmp. 143° (unkorr.)

0,1 g Subst.: 4,3 ccm N (16°, 768 mm).

$C_{12}H_{17}O_4NS$ (271) Ber. N 5,17 Gef. N 5,0

III. α -Amino-isoamyl-essigsäure aus Isoamyl-cyanessigester

[Bearbeitet von Otto Schiedrum²⁾]

Isoamyl-cyanessigsäure-äthylester,

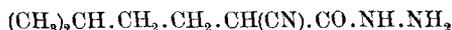


24,15 g Natrium (1050 M. M.) wurden in 300 g absolutem Alkohol gelöst, 113,09 g Cyanessigsäureäthylester (1000 M. M.) unter häufigem Umschütteln hinzugegeben und nach dem Vermischen mit 158,53 g Isoamylbromid (1050 M. M.) so lange auf dem Wasserbad am Rückflußkühler erhitzt, bis die Flüssigkeit, die sich beim Kochen dunkelrot färbte, nicht mehr alkalisch reagierte. Der gebildete Isoamylcyanessigester wurde in üblicher Weise isoliert und durch Destillation unter vermindertem Druck gereinigt. Sdp. 128—135° unter 18 mm Druck. Der Ester bildet ein wasserhelles Öl von angenehmem Geruch. Die Ausbeute betrug 140 g oder 76%; Curtius und Wirbatz³⁾ haben inzwischen die Verbindung auf gleichem Wege dargestellt.

0,132 g Subst.: 8,8 ccm N (17°, 740 mm).

$C_{10}H_{17}O_2N$ (183,2) Ber. N 7,70 Gef. N 7,6

Isoamyl-cyanacet-hydrazid,



183,2 g Isoamylcyanessigester wurden unter häufigem Umschütteln mit 60 g Hydrazinhydrat versetzt. Das Gemisch er-

¹⁾ Ber. **33**, 2380 (1900).

²⁾ Vgl. Otto Schiedrum, Inaug.-Diss. Köln 1921. Ungedruckt.

³⁾ Dies. Journ. (2) **125**, 267 (1930).

wärmte sich dabei und erstarrte schon nach einer Stunde fast völlig zu schönen, großen Krystallen. Diese wurden sofort abgenutscht und mit kaltem Alkohol ausgewaschen, da die Substanz bei längerem Stehen eine rote Farbe annimmt. Durch Umkrystallisieren des Rohproduktes aus warmem Alkohol wurden rein weiße, perlmutterartig schimmernde Blättchen erhalten. Die Ausbeute an reinem Hydrazid betrug 142 g oder 84% d. Th. Die Substanz schmilzt bei 100° und ist in Wasser unlöslich, in Alkohol und Salzsäure dagegen leicht löslich.

0,127 g Subst.: 0,262 g CO₂, 0,098 g H₂O. — 0,141 g Subst.: 30,4 ccm N (14°, 744 mm).

C ₃ H ₁₆ ON ₃ (169,2)	Ber. C 56,81	H 8,90	N 24,83
	Gef. „ 56,2	„ 8,7	„ 24,8

Hydrochlorid. Das Hydrazid wurde in möglichst wenig absolutem Alkohol gelöst und trocknes Salzsäuregas unter Eiskühlung eingeleitet. Dabei fiel das salzsaure Salz in kleinen, würfelförmigen Krystallen aus, die abgesaugt, mit Äther gewaschen und im Vakuumexsiccator über Kali getrocknet wurden. Schmp. 107°. In Alkohol leicht, in Wasser spielend löslich. Das Salz ist hygroskopisch und wenig beständig.

0,182 g Subst.: 0,1277 g AgCl.

C ₈ H ₁₆ O ₃ N ₃ Cl (205,66)	Ber. Cl 17,24	Gef. Cl 17,1
--	---------------	--------------

Acetonverbindung. Das Hydrazid wurde in der doppelten Menge warmen frisch destillierten Aceton gelöst. Beim Eindunsten und nach längerem Stehen schieden sich gelbliche, lange Nadeln ab. Sie wurden aus heißem absolutem Alkohol umkrystallisiert. Da die Substanz immer noch gelb gefärbt war, wurde sie wieder in Alkohol gelöst und durch Wasser ausgefällt, wobei nunmehr weiße Kryställchen erhalten wurden. Schmp. 81°. Die Substanz färbt sich bei längerem Stehen wieder gelb und riecht dann nach Aceton.

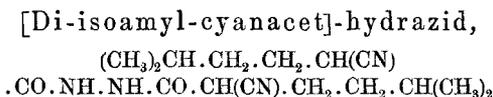
0,154 g Subst.: 27,5 ccm N (14°, 742 mm).

C ₁₁ H ₁₉ ON ₃ (209,24)	Ber. N 20,1	Gef. N 20,7
--	-------------	-------------

Benzalverbindung. Schied sich aus einer Lösung des Hydrazids in stark verdünnter Salzsäure beim Schütteln mit Benzaldehyd in schönen, weißen Krystallen ab. Das Rohprodukt wurde aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert. Schmp. 85°.

0,143 g Subst.: 20,5 ccm N (12°, 741 mm).

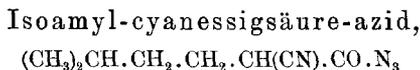
C ₁₅ H ₁₉ ON ₃ (257,26)	Ber. N 16,3	Gef. N 16,4
--	-------------	-------------



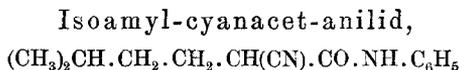
4 g primäres Hydrazid wurden in kaltem absolutem Alkohol gelöst und 4,4 g Jod allmählich eingetragen. Es trat sofort starke Gasentwicklung ein; diese wurde beim Erwärmen auf dem Wasserbad noch lebhafter. Beim Eindampfen hinterblieb eine dunkelrote Masse. Beim Aufnehmen mit Äther ging die rote Farbe in diesen über, während das sekundäre Hydrazid als grauer Rückstand übrigblieb. Es wurde aus Alkohol umkrystallisiert; es ist darin viel schwerer löslich als die primäre Verbindung und in Wasser ganz unlöslich. Schmp. 180° unter Verkohlung.

0,118 g Subst.: 0,2466 g CO_2 , 0,145 g H_2O . — 0,136 g Subst.:
 28,3 ccm N (12° , 742 mm).

$\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{N}_4$ (306,3)	Ber. C 57,2	H 8,4	N 25,1
	Gef. „ 57,0	„ 8,6	„ 24,3



Wurde analog dem n-Propylcyanessigsäureazid aus dem Hydrazid in Gegenwart eines großen Überschusses an Salzsäure dargestellt. Beim Verdunsten der ätherischen Auszüge des Azids blieb dieses als dunkelgelbes Öl zurück von stechendem und unangenehmem Geruch. Auf dem Spatel erhitzt, verpuffte es mit leichtem Knall.

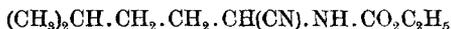


Die ätherische Lösung des Azids wurde mit frisch destilliertem Anilin bis zur eben eintretenden Trübung versetzt. Nach einigem Stehen schieden sich dunkelgelbe, kleine, glänzende Blättchen ab, die aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert wurden. Schmp. 108° .

0,126 g Subst.: 0,336 g CO_2 , 0,0901 g H_2O . — 0,157 g Subst.:
 16,9 ccm N (13° , 742 mm).

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ON}_2$ (230,23)	Ber. C 73,00	H 7,88	N 12,16
	Gef. „ 72,5	„ 8,0	„ 12,3

Isoamyl-cyanmethyl-carbaminsäureäthylester



Das Azid wurde in der 10-fachen Menge absoluten Alkohols gelöst und die Lösung auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Die anfangs stürmische Stickstoffentwicklung war nach 1 Stunde beendet. Beim Eindunsten der braunen Lösung hinterblieb ein zähflüssiges, dunkelrotes Öl, das auch nach monatelangem Stehen im Exsiccator nicht erstarrte. Das Urethan wurde darum unmittelbar der Hydrolyse unterworfen.

 α -Amino-isoamyl-essigsäure,

157 g rohes Urethan wurden mit 800 ccm 20%iger Salzsäure ungefähr 40 Stunden am Rückflußkühler gekocht. Es löste sich dabei unter Entwicklung von Kohlendioxyd bis auf einen kleinen harzigen Rest (8 g) auf. Beim Erkalten der gelben Lösung schied sich die salzsaure Aminosäure in schönen, fast weißen Krystallen, frei von Ammoniumchlorid, ab. Durch Umkrystallisieren aus heißem Wasser wurden schöne, glänzende, weiße Blättchen erhalten. Ausbeute: 37 g oder 26% d. Th.

0,133 g Subst.: 0,225 g CO_2 , 0,1172 g H_2O . — 0,112 g Subst.: 7,6 ccm N (18°, 744 mm). — 0,184 g Subst.: 0,1453 g AgCl .

$\text{C}_7\text{H}_{16}\text{O}_2\text{NCl}$ (181,63)	Ber. C 46,29	H 8,88	N 7,7	Cl 19,5
	Gef. „ 46,1	„ 9,0	„ 7,8	„ 19,7

Das Filtrat der salzsauren Lösung wurde völlig eingedampft und die überschüssige Salzsäure i. V. über Kali entfernt. Dabei hinterblieb ein Gemisch von Ammoniumchlorid und salzsaurem Aminosäure. Zur Umwandlung in die freie Aminosäure wurde das Gemisch in der 10-fachen Menge Wasser gelöst und siedend heiß mit dem 8-fachen seines Gewichtes an Bleihydroxyd 24 Stunden unter andauerndem Erneuern des verdampfenden Wassers bis zum Aufhören der Ammoniakentwicklung gekocht. Die kochend heiße Lösung wurde filtriert, der Rückstand mehrfach mit heißem Wasser ausgewaschen und aus den vereinigten Filtraten mit Schwefelwasserstoff das Blei als Sulfid gefällt. Nach dem Abfiltrieren des Bleisulfids wurde

der noch vorhandene Rest von Salzsäure in der Hitze mit frisch gefälltem Silberoxyd entfernt und das in Lösung gegangene Silber mit Schwefelwasserstoff abgeschieden. Aus dem Filtrat vom Schwefelsilber krystallisierte beim Einengen α -Amino-isoamyl-essigsäure in schönen, weißen Nadelchen aus. Die Säure wurde aus heißem Alkohol umkrystallisiert. Die Substanz hat einen herbsüßen Geschmack und schmilzt bei 266° u. Zers. Die Säure wurde inzwischen auch von Curtius und Wirbatz¹⁾ auf anderem Wege, aus Isoamylmalonazidsäure, dargestellt, die den Schmp. 280° fanden. Diese haben auch das Hydrochlorid, das Kupfersalz und den salzsauren Äthylester bereits beschrieben.

0,153 g Subst.: 0,4083 g CO_2 , 0,1435 g H_2O .

$\text{C}_7\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}$ (145,17) Ber. C 73,04 H 10,4 Gef. C 72,7 H 10,5

Kupfersalz. Wurde durch Kochen der sehr verdünnten wäßrigen Lösung der Aminosäure mit überschüssigem, frisch gefälltem Kupferhydroxyd und Eindampfen der blauen Lösung dargestellt, während Wirbatz das Salz durch Fällung einer ammoniakalischen Lösung der Säure mit Kupfersulfat gewann.

0,141 g Subst.: 0,244 g CO_2 , 0,102 g H_2O . — 0,173 g Subst.: 11,7 ccm N (12° , 742 mm). — 0,184 g Subst.: 0,0410 g CuO .

$\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{N}_2\text{Cu}$ (351,88) Ber. C 47,6 H 8,02 N 7,96 Cu 18,06
Gef. „ 47,2 „ 8,1 „ 7,9 „ 17,8

Salzsaurer α -Amino-isoamyl-essigsäureäthylester,
 $(\text{CH}_3)_2\text{CH}.\text{CH}_2.\text{CH}_2.\text{CH}(\text{NH}_2).\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$

Wurde durch Kochen der salzsauren Aminosäure mit der 5-fachen Menge absolut alkoholischer Salzsäure, die mit ebenso viel Alkohol verdünnt war, am Rückflußkühler und Eindunsten der erhaltenen Lösung i. V. in Krystallen erhalten. Zur Reinigung wurde der salzsaure Ester aus absolut alkoholischer Lösung mit wasserfreiem Äther umgefällt. Wir fanden den Schmelzpunkt bei 86° , während Wirbatz 93° angibt.

0,129 g Subst.: 8 ccm N (18° , 742 mm). — 0,165 g Subst.: 0,1078 g AgCl .

$\text{C}_9\text{H}_{20}\text{O}_2\text{NCl}$ (209,67) Ber. N 6,68 Cl 16,92 Gef. N 7,1 Cl 16,2

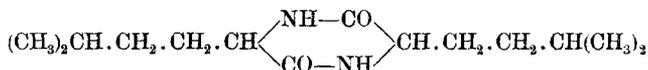
¹⁾ Dies. Journ. (2) 125, 277 (1930).

Zur Überführung in den freien Ester wurde obiges salzsaures Salz entsprechend der Vorschrift von E. Fischer¹⁾ für die Darstellung von Glykokollester aus salzsaurem Glycinester in der Kälte mit Natronlauge behandelt und der gebildete Ester nach Zugabe von fester Pottasche mit Äther aufgenommen. Nach dem Trocknen der ätherischen Lösung mit Bariumoxyd wurde der Äther abdestilliert und das zurückbleibende gelbliche Öl i. V. fraktioniert. Der reine α -Aminoisoamylessigsäureäthylester bildet ein klares, wasserhelles Öl vom Sdp. 59° unter 18 mm Druck. Er ist in Wasser, auch in der Hitze nur sehr schwer löslich, dagegen leicht in Alkohol und Äther.

0,187 g Subst.: 13,5 ccm N (14°, 742 mm).

$C_9H_{19}O_2N$ (173,21) Ber. N 8,09 Gef. N 8,4

3,6-Diisoamyl-2,5-diketopiperazin,



Eine Probe obigen reinen α -Aminoisoamylessigesters war nach etwa 8-wöchigem Aufbewahren in einem zugeschmolzenen Rohr zu einer weißen krystallinischen Masse erstarrt. Nach dem Öffnen wurde das Produkt, das noch den Geruch des ursprünglichen Esters zeigte, in viel heißem Alkohol gelöst. Nach starkem Einengen der Lösung schieden sich weiße Blättchen ab vom Schmp. 281° u. Zers. Die Verbindung ist in Alkohol recht schwer löslich, in Äther fast und in Wasser ganz unlöslich.

0,02496 g Subst.: 0,0609 g CO_2 , 0,0231 g H_2O . — 0,104 g Subst.: 10,1 ccm N (22°, 764 mm).

$C_{14}H_{26}O_2N_2$ (254,3) Ber. C 60,10 H 10,30 N 11,10
Gef. „ 66,5 „ 10,3 „ 11,3

Diisoamyl diketopiperazin wird, ähnlich dem Leucinanhydrid²⁾, von verdünnter Natronlauge auch in der Hitze nicht angegriffen.

¹⁾ Ber. 34, 433 (1901).

²⁾ E. Fischer, Ber. 38, 609 (1905).