Mitteilungen aus dem chemischen Institut der Universität Heidelberg.

141. Die besonderen Reaktionen bei der Umlagerung der Carbonsäureazide;

von

Theodor Curtius.

Wie ich im Verein mit meinen Schülern an zahlreichen Beispielen gezeigt habe, lassen sich Carbonsäuren mittels der Azide leicht in die um ein Kohlenstoffatom ärmeren primären Amine überführen. Man esterifiziert die Säure, stellt aus dem Ester mit Hydrazinhydrat zunächst das Hydrazid und aus diesem weiter mit salpetriger Säure das Azid dar, kocht letzteres mit Alkohol oder Wasser und spaltet aus dem so entstehenden Urethan oder Harnstoff durch Erhitzen mit Säuren oder Destillieren mit Ätzkalk die betreffende alkylierte Base ab:¹⁾

Nach diesem ganz allgemeinen Verfahren liefern ferner zweibasische Säuren die entsprechenden Diamine²⁾ und dreibasische Säuren die zugehörigen Triamine.³⁾

Unter der Bezeichnung „Die besonderen Reaktionen bei der Umlagerung der Carbonsäureazide“ seien alle die Fälle verstanden, bei denen infolge der besonderen Natur der betr. Säuren die Umwandlung nicht bei dem Ersatz der Carboxyl-

¹⁾ Ber. 27, 778 (1894); dies. Journ. [2] 50, 275 (1894); 52, 210 (1895); 58, 190 (1898); 64, 297, 314, 324, 401, 419 (1901); 89, 508 (1914).

²⁾ Ber. 29, 1166 (1896); dies. Journ. [2] 52, 222 (1895); 54, 66 (1896); 62, 189, 212 (1900); 91, 1 (1915).

³⁾ Dies. Journ. [2] 62, 232 (1900); 91, 39 (1915).

durch die Aminogruppe stehen bleibt, sondern weiter geht oder aber in anderem Sinne ohne die Zwischenstufen von Urethan bzw. Harnstoff und Amin verläuft.

Einen derartigen besonderen Fall bilden zunächst solche mehrbasische Säuren, welche zwei Carboxyle an einem und demselben Kohlenstoffatom enthalten. So sollte z. B. Malonsäurediazid schließlich Methyldiamin liefern nach dem Schema:

Nun ist aber Methyldiamin eine sehr leicht zersetzliche Verbindung, die bisher nur als Dibenzoylderivat¹⁾ gefaßt werden konnte. Erst Knudsen²⁾ ist es in neuester Zeit gelungen, durch Verseifung von Methyldiformamid, $\text{CH}_2(\text{NH}.\text{CHO})_2$, mit starken Mineralsäuren in der Kälte Salze des Methyldiamins darzustellen, von denen sich das Chlorhydrat schon beim Lösen im Wasser rasch unter Entwicklung von Formaldehyd zersetzt. Man mußte darum erwarten, daß auch in obigem Falle das entstehende Methyldiurethan bei der Hydrolyse wohl zunächst Methyldiamin liefern, letzteres aber sogleich weiter in Formaldehyd und Ammoniak zerfallen würde; als Zwischenprodukt dürfte dabei vielleicht Methylenimid anzunehmen sein nach dem Schema:

Die Reaktion nimmt, wie ich schon früher kurz beschrieben habe, in der Tat den erwarteten Verlauf.³⁾ In analoger Weise mußten monoalkylierte Malonsäuren bei der Umlagerung ihrer Azide die homologen Aldehyde,

dialkylierte Malonsäuren dagegen Ketone liefern; aus

¹⁾ Einhorn, Ann. Chem. 343, 306 (1905); Curtius, dies. Journ. [2] 87, 534 (1913); 94, 124 (1916).

²⁾ Ber. 47, 2698 (1914).

³⁾ Dies. Journ. [2] 52, 225 (1895).

disubstituierten Malonsäuren mit zwei untereinander gleichen Alkylen sollten sich so einfache Ketone,

aus Malonsäuren mit zwei verschiedenen Alkylen aber gemischte Ketone erhalten lassen:

Schon vor längerer Zeit habe ich mit meinen Schülern eine Reihe derartiger Untersuchungen ausgeführt und gefunden, daß die Umlagerung der Azide monoalkylierter Malonsäuren in der Tat eine ebenso allgemein anwendbare Synthese von Aldehyden darstellt, wie diejenige von Mono- und Polyaminen aus den Aziden gewöhnlicher ein- und mehrbasischer Säuren.

So hat Herr W. Cäsar in meinem Institut aus Methylmalonsäurediazid Methylformaldehyd oder Acetaldehyd,

und aus Isoamylmalonsäurediazid Isoamylformaldehyd oder Isobutylacetaldehyd gewonnen,

während Herr H. Rechnitz analog vom Äthylmalonsäurediazid zum Propionaldehyd gelangte:

Propionaldehyd und Isobutylacetaldehyd wurden durch ihre Kondensationsprodukte mit Benzhydrazid,

charakterisiert. Das aus Propionaldehyd und Hydrazinhydrat dargestellte Propionaldazin wurde endlich nach dem Verfahren

von Försterling und mir¹⁾ in 4-Methyl-5-äthylpyrazolin umgelagert:²⁾

In gleicher Weise habe ich dann mit Herrn O. E. Mott aus Benzylmalonsäurediazid Phenylacetaldehyd,

und mit Herrn C. Marangolo aus m-Xylylmalonsäurediazid (m-Methylbenzylmalonsäurediazid) den bisher noch unbekannten m-Phenylacetaldehyd gewonnen:

In beiden Fällen erhält man bei der Einwirkung von salpetriger Säure auf die Hydrazide neben den Aziden cyclische sekundäre Hydrazide, indem das wohl zunächst entstehende Azid-hydrazid intramolekular Stickstoffwasserstoff abspaltet:

Wie ich neuerdings gefunden habe, wird diese störende Nebenreaktion durch die Anwesenheit eines großen Überschusses an Mineralsäure stark zurückgedrängt und so die Ausbeute an

¹⁾ Ber. 27, 770 (1894).

²⁾ Siehe auch Franke, Mon. 20, 847 (1899). Wenn Franke dort in der von ihm näher studierten analogen Umlagerung des Isobutyraldazins in 4,4-Dimethyl-5-isopropylpyrazolin einen Widerspruch gegen die früher von Zinkeisen und mir ausgesprochene Regel [dies. Journ. [2] 58, 311 (1898)] über die Umlagerung von Azinen in Pyrazoline erblicken zu müssen glaubt, so übersieht er dabei, daß die betreffende Regel überhaupt nur für Ketazine, nicht aber für Aldazine aufgestellt wurde.

Azid entsprechend erhöht. Da weiter auch die Spaltung der Urethane im Gegensatz zu den alten Versuchen nach neueren Beobachtungen bei Anwendung berechneter Mengen hinreichend verdünnter Mineralsäuren fast ohne Verharzung so gut wie quantitativ verläuft, dürfte zusammen endlich mit dem verbesserten Verfahren von Leuchs¹⁾ zur Gewinnung monoalkylierter Malonsäureester die Synthese von Aldehyden mittels der Azidreaktion auch zur praktischen Darstellung solcher Verbindungen vorzüglich geeignet sein, die auf anderem Wege nur schwer zugänglich sind.

Die analoge Gewinnung von Ketonen aus dialkylierten Malonsäuren bot dadurch Schwierigkeiten, daß die betreffenden Äthylester nur äußerst schwer oder überhaupt nicht mit Hydrazinhydrat in Reaktion traten. Die Hydrazidbildung bleibt bei diesen Estern in ganz gleicher Weise aus, wie dies für die Amidbildung von E. Fischer und Dilthey²⁾ beobachtet wurde. Im übrigen dürfte aber auch hier, wie bei der Darstellung der Amide³⁾, die Verwendung der Methyl- an Stelle der Äthylester zum Ziele führen; ferner werden die gesuchten Hydrazide auf anderem Wege, nämlich durch Einwirkung von Hydrazinhydrat auf die Säurechloride⁴⁾, sicher leicht erhältlich sein. Noch einfacher wird man vielleicht die Chloride mittels Natriumazid unmittelbar in die Azide verwandeln können, und so zweifle ich nicht daran, daß die Azidreaktion auch für die Darstellung beliebiger einfacher und gemischter Ketone brauchbar sein wird.

Im Gegensatz zu den neutralen Diaziden substituierter Malonsäuren und der Malonsäure selbst liefern die sauren Monoazide (Azidsäuren) in „normaler Reaktion“ α -Aminosäuren. So läßt sich, wie ich neustens gefunden habe, unter bestimmten Bedingungen hydrazidmalonsaures Kalium und hydrazidmethylmalonsaures Kalium durch Einwirkung von salpetriger Säure und freiwillige Hydrolyse in einer Operation

¹⁾ Ber. 44, 1507 (1911).

²⁾ Ber. 35, 844 (1902).

³⁾ H. Meyer, Mon. 27, 31 (1906).

⁴⁾ Vgl. dazu Bredt, Chem.-Ztg. 35, 765 (1911); dies. Journ. [2] 89, 228 (1914).

und mit guter Ausbeute in Glykokoll bzw. α -Alanin überführen:¹⁾

Über diese Versuche werde ich an anderer Stelle näher berichten, und ich führe sie nur deshalb hier an, weil sie uns zeigen, wie mannigfaltig die Azidreaktion gerade in der Malonsäurereihe sich gestalten läßt, wie sie außer zur Gewinnung von Aldehyden und Ketonen nun auch noch zur Darstellung von α -Aminosäuren jeder gewünschten Konstitution benutzt werden kann.

Auf meine Veranlassung hat weiter Herr G. Grandel die Pentan-1,1,5,5-tetracarbonsäure sowie die Tetramethylen-1,1-dicarbonsäure der Azidreaktion unterworfen; wie erwartet, lieferte das Tetraazid der ersteren Glutardialdehyd,

das Diazid der letzteren dagegen ein ringförmiges Keton, das Ketotetramethylen oder Cyclobutanon:

Eine besonders interessante Synthese eines cyclischen Ketons, des Epicamphers (β -Camphers), mittels der Azidreaktion hat Bredt²⁾ vor einigen Jahren beschrieben. Er ging dabei nicht, wie im obigen Fall, von einer Dicarbonsäure mit zwei Carboxylen an einem Kohlenstoffatom, sondern von einer ungesättigten Monocarbonsäure aus, welche eine Doppelbindung in Nachbarstellung zum Carboxyl enthält, der Bornylen-3-car-

¹⁾ Curtius, Z. angew. Chem. 27, III, 613 (1914); Chem.-Ztg. 38, 1121 (1914); dies. Journ. [2] 92, 78 (1915).

²⁾ Chem.-Ztg. 35, 765 (1911); dies. Journ. [2] 89, 209 (1914).

bonsäure; das aus dem Azid dieser Säure entstehende Urethan gibt mit Salzsäure unmittelbar reinen Epicampher in vorzüglicher Ausbeute:

Auffallend ist dabei die glatte Entstehung des Azids aus dem Hydrazid in üblicher Weise mit salpetriger Säure, während das analoge Zimtsäureazid nur auf anderem Wege, durch Umsetzung des Chlorids mit Natriumazid¹⁾, erhältlich ist. Wie nämlich Muckermann²⁾ gezeigt hat, liefert Zimtsäurehydrazid mit salpetriger Säure statt des erwarteten Azids in ganz anders verlaufender Reaktion unter Ringschluß 1-Nitroso-5-phenyl-3-pyrazolidon:

Zu recht bemerkenswerten Ergebnissen führte eine Untersuchung, welche ich in Gemeinschaft mit Herrn H. Thiemann über die Hydrazide und Azide der sym. Äthantetracarbonsäure ausgeführt habe. Diese Säure gibt zunächst in normaler Weise ein in Wasser schwer lösliches Tetrahydrazid und weiter ein sehr explosives Tetraazid, welches letzteres bei der Umlagerung, wie erwartet, Glyoxal liefert:

Äthantetracarbonsäuretetrahydrazid ist gegen Wasser äußerst empfindlich und spaltet damit, schon in der Kälte langsam, 1 Mol. Hydrazin ab unter Bildung eines Trihydrazids, das sich leicht mit 3 Mol. Benzaldehyd kondensiert. Von den

¹⁾ Forster, Journ. Chem. Soc. 95, 437 (1909).

²⁾ Ber. 42, 3449 (1909); dies. Journ. [2] 83, 513 (1910).

beiden hiernach für das Trihydrazid in Betracht kommenden Formeln,

enthält Formel I einen viergliedrigen, Formel II dagegen einen fünfgliedrigen Ring. In Anbetracht der leichten Bildung fünfgliedriger Ringe überhaupt ist Formel II, die sich übersichtlicher so schreiben läßt,

von vornherein als die wahrscheinlichere zu betrachten. Das Trihydrazid enthält somit einen am Stickstoffatom amidierten Succinimidring, und seine Entstehung entspricht ganz der Bildung von N-Aminosuccinimid aus Succindihydrazid beim Kochen mit Wasser¹⁾; während N-Aminosuccinimid aber mit Hydrazinhydrat in Succindihydrazid zurückverwandelt wird,

gibt obiges Trihydrazid damit ohne Sprengung des Ringes einfach ein Mono-Diammoniumsalz, dem ähnlich der Umlagerung bei der Salzbildung des Triazolons in das Oxytriazol²⁾ folgende Formel

zukommen dürfte.

¹⁾ Curtius, dies. Journ. [2] 92, 81 (1915); vgl. auch 94, 89 (1916).

²⁾ Curtius u. Bockmühl, Ber. 43, 2441 (1910).

Bei Einwirkung von Jod oder Brom auf Äthantetracarbonsäuretetrahydrazid geht dieses unter Abspaltung von 2 Mol. Hydrazin, die natürlich sofort unter Stickstoffentwicklung weiter zerfallen, in ein Dihydrazid über. Letzteres tritt leicht mit 2 Mol. Benzaldehyd zu einer Dibenzalverbindung zusammen und kann somit kein doppeltes sekundäres Hydrazid mit zwei $(\text{NH}.\text{NH})''$ -Gruppen sein, sondern muß zwei $(\text{N}.\text{NH}_2)''$ -Reste enthalten. Seine Entstehung aus dem Tetrahydrazid ist somit folgendermaßen zu formulieren:

Dieses Dihydrazid zeigt sowohl basische, wie saure Eigenschaften. Mit Salzsäure entsteht so ein Dihydrochlorid,

das aber schon beim Lösen in wenig Wasser dissoziiert. Andererseits erhält man mit Basen beständige, gelbe Salze, wie das Bis-Diammoniumsalz und Di-Kaliumsalz,

nur das Bis-Ammoniumsalz gibt im Vakuum über Schwefelsäure allmählich Ammoniak ab.

Versuche, das Dihydrazid auch aus obigem Trihydrazid bzw. dessen Diammoniumsalz durch Einwirkung von Jod oder Brom zu gewinnen, führten nicht zum Ziel. Ebenso wenig gelang es, das Tetrahydrazid durch Erhitzen mit Wasser unter Druck auf höhere Temperatur direkt in das Dihydrazid überzuführen; hierbei wurde nämlich außer Hydrazin auch Kohlendioxyd abgespalten und so statt des erwarteten Äthantetracarbonsäuredihydrazids Succindihydrazid erhalten:

Gleichwie N-Aminosuccinimid mit salpetriger Säure in Succinimid übergeht¹⁾, so gibt obiges Dihydrazid das entsprechende Diimid, das Äthantetracarbonsäurediimid,

In analoger Weise sollte Äthantetracarbonsäuretrihydrazid ein Imiddiazid liefern:

Die Reaktion verläuft aber in anderem Sinne, indem merkwürdigerweise Sprengung des Ringes eintritt, und so unter gleichzeitiger Abspaltung von Kohlendioxyd Äthantricarbonsäuretriazid entsteht; letzteres sollte bei der Umlagerung Aminoacetaldehyd liefern, doch wurde die Reaktion nicht weiter verfolgt:

Außer solchen Carbonsäuren, welche wie die bisher betrachteten Verbindungen zwei Carboxyle an einem und demselben Kohlenstoffatom enthalten, zeigen auch die α -Oxysäuren bei der Umlagerung ihrer Azide ein besonderes Verhalten.

Bei der üblichen Behandlung der Azide mit Alkohol oder Wasser sollte nach dem gewöhnlichen Reaktionsverlauf auch hier zunächst ein Urethan bzw. Harnstoff und durch deren Hydrolyse ein α -Oxyamin entstehen, welches letzteres aber unter Abspaltung von Ammoniak leicht weiter zerfallen dürfte. Das Endergebnis wäre somit, wenn die alkoholische Hydroxylgruppe an einem primären oder sekundären Kohlenstoffatom steht, ein Aldehyd,

¹⁾ Curtius, dies. Journ. [2] 92, 79 (1915).

falls dieselbe aber tertiär gebunden ist, ein Keton:

Glykolsäureazid konnte so Formaldehyd liefern nach dem Schema:

Von Aziden der α -Oxysäuren wurden bisher nur das Glykolsäureazid¹⁾ sowie das Mandelsäureazid²⁾ (Phenylglykolsäureazid) beschrieben. Eine früher aus Glykolsäureazid und Alkohol erhaltene und als Oxymethylurethan angesprochene krystallisierte Verbindung vom Schmp. 189° dürfte wahrscheinlich Allophansäureester gewesen sein, dessen Bildung bei der Zersetzung von α -Oxysäureaziden später mehrfach beobachtet wurde; bei neueren Versuchen über Glykolsäureazid konnte so kein fester Körper mehr erhalten werden, vielmehr entstanden beim Kochen des Azids mit Äthyl- oder Methylalkohol und nachherigem Eindunsten immer nur geringe Mengen nach Formaldehyd riechender Sirupe.³⁾

Während Glykolsäureazid eine feste, gut krystallisierende Verbindung bildet, geht das ölige Mandelsäureazid schon bei der Darstellung partiell in Benzaldehyd über, welcher letzterer sich mit unverändertem Hydrazid zu Benzalmandelsäurehydrazid,

kondensiert. Beim Eindampfen der ätherischen Lösung des Azids mit Alkohol erhält man nicht das erwartete Urethan, sondern Benzaldehyd und Allophansäureester,

Die Bildung dieses Esters haben C. Müller und ich⁴⁾ so zu deuten versucht, daß entweder auf das intermediär entstehende Urethan ein zweites Molekül Azid einwirkt unter Bildung von Benzaldehyd, Allophansäureester und Stickstoff,

¹⁾ Curtius, dies. Journ. [2] 52, 225 (1895).

²⁾ Curtius u. C. Müller, Ber. 34, 2794 (1901).

³⁾ Curtius, Ber. 45, 1080 (1912).

⁴⁾ Ber. 34, 2795 (1901).

oder daß 2 Mol. Urethan miteinander reagieren und so Benzaldehyd, Alkohol und Allophansäureester erhalten werden:

Eine andere Erklärung hat neuerdings G. Schroeter¹⁾ gegeben; danach zerfällt das Azid in Stickstoff, Benzaldehyd und Iso-cyansäure,

welch letztere sodann mit Alkohol in bekannter Weise²⁾ Allophansäureester liefert:

Diese zuerst von Schroeter ausgesprochene Vermutung wird durch alle weiteren Untersuchungen bestätigt, die ich im Verein mit meinen Schülern über die Azide von α -Oxysäuren ausgeführt habe, indem es uns in keinem Falle gelang, bei der Zersetzung der Azide mit Alkohol normale Urethane darzustellen, sondern statt ihrer sofort die betreffenden Aldehyde bzw. Ketone sich bildeten, während daneben in allen von uns untersuchten Fällen, von einer einzigen leicht zu erklärenden Ausnahme abgesehen (vgl. S. 287), stets nur Allophansäureester erhalten wurde. Auch bei der Einwirkung von Wasser auf die Azide entstanden direkt Aldehyde bzw. Ketone.

Man kann somit die Regel aufstellen: α -Oxysäureazide oder vielmehr die auch hier, wie immer bei der Umlagerung von Carbonsäureaziden, wohl zunächst entstehenden Isocyanate liefern ohne die Zwischenstufe von Urethanen oder Harnstoffen unmittelbar durch freiwilligen Zerfall Aldehyde bzw. Ketone neben Iso-cyansäure. Der wahre Verlauf der Reaktion wird also nicht

¹⁾ Chem.-Ztg. **32**, 933 (1908); Z. angew. Chem. **21**, 2117 (1908).

²⁾ Liebig u. Wöhler, Pogg. Ann. **20**, 396 (1830).

durch das zuerst angenommene Schema (S. 282 u. 283), sondern durch das nachstehende dargestellt:

Anders die Azide von Äther- α -oxysäuren. Wie ich in Gemeinschaft mit Herrn B. van der Laan gefunden habe, liefern Alkylätherglykolsäureazide mit Alkohol zwar keine krystallinischen, aber ganz beständige normale Alkoxymethylurethane, die erst bei der Hydrolyse mit verdünnten Säuren Formaldehyd abspalten, indem das zunächst entstehende Alkoxymethylamin (Alkyl-aminomethyl-äther) sofort weiter in den betreffenden Alkohol, Formaldehyd und Ammoniak zerfällt:

Dieser Unterschied im Verhalten des Glykolsäureazids und der Azide der Alkylätherglykolsäuren beruht offenbar auf der verschiedenen Beständigkeit der betreffenden Isocyanate: Bei der Glykolsäure zerfällt das Isocyanat spontan unter Wanderung des Hydroxylwasserstoffs zum Stickstoff in Formaldehyd und Isocyansäure, bei den Alkylätherglykolsäuren dagegen ist das Isocyanat beständig, da hier zum analogen Zerfall die Loslösung des Alkyls vom Äthersauerstoff erforderlich wäre, eine solche aber nur schwer oder überhaupt nicht erfolgen dürfte:

Bei Gegenwart von Alkohol geht so das Isocyanat natürlich in das Urethan über.

Herr D. Aufhäuser hat dann in meinem Institut bei einer weiteren α -Oxysäure der Fettreihe, der α -Milchsäure, die

Azidumlagerung näher studiert und zugleich auch die β -Milchsäure in den Kreis der Untersuchung gezogen. α -Milchsäureazid zerfällt analog dem Mandelsäureazid schon bei der Darstellung teilweise unter Bildung von Acetaldehyd:

Beim Kochen des Azids mit Alkohol entsteht auch hier in analoger Weise wie aus Mandelsäureazid neben Acetaldehyd Allophansäureester. Aus β -Milchsäureazid, in welchem ja Hydroxyl und Carboxyl an verschiedene Kohlenstoffatome gebunden sind, sollte wieder in „normaler Reaktion“ ein beständiges β -Oxyamin, das bekannte Oxäthylamin, hervorgehen:

Der nur schwer erhältliche β -Milchsäureester gab mit Hydrazinhydrat in alkoholischer Lösung merkwürdigerweise unter gleichzeitigem Austausch der alkoholischen Hydroxylgruppe gegen den Hydrazinrest β -Hydrazinopropionsäurehydrazid, während in wässriger Lösung vorwiegend β -Milchsäurehydrazid erhalten wurde:

Letzteres, das leider nur in kleinen Mengen zur Verfügung stand, lieferte bei der Azidreaktion an Stelle des erwarteten Oxäthylamins eine in Wasser unlösliche Verbindung, welche aus Mangel an Material nicht näher untersucht werden konnte. Allophansäureester wurde beim Kochen des β -Milchsäureazids mit Alkohol nicht erhalten.

In Gemeinschaft mit Herrn A. Goldberg habe ich weiter das Azid einer tertiären α -Oxysäure, der Diphenylglykolsäure, dargestellt und bei der Umlagerung das erwartete Keton, Benzophenon, erhalten:

Das leicht zersetzliche Azid gibt beim Erwärmen mit Alkohol Benzophenon und Diphenylglykolamid; dabei entwickeln sich außer Stickstoff auch Kohlensäure und etwas Stickstoffwasserstoff,

Auch beim Kochen mit Wasser werden die gleichen Produkte erhalten. Die Bildung des Amids ist wohl so zu erklären, daß das zunächst entstehende Isocyanat in Benzophenon und Isocyansäure zerfällt, die aber sofort durch Wasser in Kohlensäure und Ammoniak gespalten wird; letzteres liefert endlich mit noch unverändertem Azid unter Austritt von Stickstoffwasserstoff das Amid:

Daß hier im Gegensatz zu den Aziden sekundärer α -Oxysäuren auch beim Kochen mit Alkohol kein Allophansäureester gebildet wird, ist vermutlich nur auf die gleichzeitige Anwesenheit von Wasser zurückzuführen, da nicht wie gewöhnlich die trockne ätherische Lösung des Azids, sondern die frisch dargestellte und noch stark feuchte feste Substanz selbst mit Alkohol zersetzt wurde.

Eine analoge Bildung des Amids hat neuestens R. A. Weerman¹⁾ bei der d-Gluconsäure beobachtet. Während aus d-Gluconsäurehydrazid in wäßriger Lösung mit salpetriger Säure nur sekundäres Hydrazid erhalten wurde, lieferte in Alkohol gelöstes Äthylnitrit mit der Lösung des primären Hydrazids in Eisessig, offenbar unter weiterem Zerfall des zunächst entstandenen Azids, d-Gluconsäureamid.

Recht bemerkenswert ist das Verhalten des Diphenylglykolsäureazids gegen Amine und Hydrazine. Während nämlich mit Ammoniak, einigen aliphatischen Aminen, Hydrazinhydrat und Phenylhydrazin einfach die erwarteten Säureamide bzw. Säurehydrazide und Stickstoffwasserstoff entstehen,

liefern dabei andere Amine von schwächer basischem Charakter, wie Anilin und p-Toluidin, sowie ferner m-Nitrobenzhydrazid

¹⁾ R. A. Weerman, „Over de inwerking van natriumhypochlorit op amiden van onverzadigde zuren en oxyzuren“, S. 121. Proefschrift ter verkrijging van den graad van doctor in de technische wetenschap aan de technische hoogeschool te Delft. Druck von A. H. Kruyt, Amsterdam 1916.

unter Stickstoffentwicklung neben Benzophenon Harnstoff-abkömmlinge:

Mit Anilin wurde so Phenylharnstoff und mit m-Nitrobenzhydrazid n-Nitrobenzoylsemicarbazid erhalten. Sehr wahrscheinlich zerfällt auch hier das Azid einfach als α -Oxysäureazid unter Umlagerung zunächst in Benzophenon und Isocyanensäure, welche letztere sodann mit Anilin zu Phenylharnstoff und mit m-Nitrobenzhydrazid zu m-Nitrobenzoylsemicarbazid zusammentritt:

Endlich wurden auch mehrbasische Oxysäuren von meinen Schülern der Azidreaktion unterworfen. So gibt, wie Herr C. von Hofe noch im Kieler Institut fand, Äpfelsäurediazid den erwarteten Aminoacetaldehyd,

und im Heidelberger Laboratorium erhielt dann Herr Chr. Ohlgart aus Weinsäurediazid Glyoxal,

und Herr A. Darapsky aus Schleimsäurediazid den damals noch unbekannten Weinsäuredialdehyd:

Auf Grund der bekannten Konfiguration der Schleimsäure¹⁾ ist die so durch Abbau entstehende Verbindung als Mesoweinsäuredialdehyd zu bezeichnen:

¹⁾ E. Fischer u. Morrell, Ber. 27, 363 (1894); E. Fischer u. Crossley, ebenda S. 394.

Leider ist die Ausbeute an diesem interessanten Dioxydialdehyd nur gering. Er wurde darum nicht als solcher, sondern nur in Form seines Bisphenylhydrazons isoliert, das der Analyse zufolge 2 Mol. Wasser enthält. Inzwischen sind Wohl und Mylo¹⁾ auf ganz anderem Wege, vom Acetylendimagnesiumbromid ausgehend, zu einem Weinsäuredialdehyd gelangt, der bei der Oxydation mit Bromwasser Mesoweinsäure lieferte und darum mit dem aus Schleimsäure erhaltenen Aldehyd identisch sein muß. Im Gegensatz zu obigem wasserhaltigen Hydrazone besitzt aber das von Wohl und Mylo beschriebene Bisphenylhydrazon²⁾ normale Zusammensetzung. Versuche zur Aufklärung dieser abweichenden Beobachtungen sind im chemischen Institut der städtischen Handels-Hochschule Cöln im Gange.³⁾

Bei der Umlagerung des Schleimsäurediazids wurden außer Weinsäuredialdehyd noch mehrere andere Verbindungen erhalten. So entstand zunächst sowohl mit Alkohol wie mit Wasser ein in kaltem Wasser schwer löslicher, in glänzenden Blättchen krystallisierender Körper von der empirischen Zusammensetzung $C_6H_8O_5N_2$ und der Konstitution:

Die Bildung dieser eigentümlichen Verbindung ist wohl so zu erklären, daß das Schleimsäurediazid zunächst unter Austritt von 2 Mol. Stickstoff in ein Diisocyanat übergeht, das sich sodann zu einem doppelten „cyclischen Urethan“ umlagert, worauf letzteres endlich unter Austritt von 1 Mol. Wasser einen nochmaligen Ringschluß erleidet:

¹⁾ Ber. 45, 322 (1912).

²⁾ Ebenda S. 346.

³⁾ Gütige Privatmitteilung von Herrn Prof. Darapsky.

Das so entstehende γ -Dilacton einer Dioxytetrahydrofuran-dicarbaminsäure ist in kalter, verdünnter Natronlauge leicht löslich, unter Aufspaltung der beiden Lactonringe erhält man dabei das Natriumsalz der entsprechenden Dioxysäure; beim Ansäuern wird das Dilacton wieder zurückgebildet. Daß Schleimsäure leicht in Furanderivate übergeht, ist bekannt. Wie Fittig¹⁾ vermutet, entsteht auch bei der Bildung der Brenzschleimsäure primär ein Hydrofuranderivat, eine Dioxytetrahydrofuran-dicarbonsäure, welche erst sekundär 2 Mol. Wasser und 1 Mol. Kohlendioxyd verliert und so Furanmonocarbonsäure oder Brenzschleimsäure liefert:

Diels und Löflund²⁾ erhielten neuerdings durch Erhitzen von Tetraacetylchleimsäurediazid in einem indifferenten Lösungsmittel eine sehr beständige Substanz von der Zusammensetzung eines Isocyanats, aber mit ganz anderen Eigenschaften; vielleicht ist auch diese Verbindung als doppeltes cyclisches Urethan anzusprechen, indem sich das Diisocyanat wie in obigem Fall, wobei freilich die gleichzeitige Wanderung zweier Acetylreste vom Sauerstoff zum Stickstoff anzunehmen wäre, sofort weiter umlagert:

¹⁾ Ann. Chem. 303, 169 (1898).²⁾ Ber. 47, 2351 (1914).

Bei der Zersetzung des Schleimsäureazids mit Alkohol hat Herr Darapsky weiter noch die Entstehung von Schleimsäureester¹⁾ sowie endlich das zunächst ganz unerwartete Auftreten von Carbaminsäureazid, $\text{NH}_2\text{.CO.N}_3$, beobachtet.

In neuerer Zeit wurde das Verhalten von Oxysäureaziden auch von anderer Seite untersucht. Wie G. Schroeter²⁾ fand, zerfallen die Azide von β -Oxysäuren beim Erwärmen in Stickstoff und cyclische Urethane, d. h. Lactone von Oxy-carbaminsäuren, unter spontaner Umlagerung der zunächst entstehenden Isocyanate; so gibt β -Phenylhydracrylsäureazid Phenyltetrahydrooxazonon:

Die Azide der γ -Oxysäuren dagegen werden unter Austritt von Stickstoffwasserstoff in die Lactone der betreffenden Oxysäuren selbst umgewandelt. So spaltet sich das Azid der β -Phenyl- γ -oxyisocaproensäure schon beim Erwärmen in ätherischer Lösung glatt in Stickstoffwasserstoff und Phenylisocaprolacton:

Bei der Schleimsäure nun, die ja α -, β - und γ -Oxysäure zugleich ist, können die verschiedenen Reaktionen der Azide dieser drei Arten von Alkoholsäuren nebeneinander verlaufen: Die Bildung obigen doppelten cyclischen Urethans (S. 289) entspricht, von der Entstehung des Furanringes abgesehen, ganz dem von Schroeter beobachteten Verhalten der Azide einfacher β -Oxysäuren, und das zunächst so überraschende Auftreten von Carbaminsäureazid hat schon Schroeter dahin erklärt, daß Schleimsäurediazid als α -Oxysäureazid Isocyan-säure und als γ -Oxysäureazid Stickstoffwasserstoff abspaltet,

¹⁾ Diese Umwandlung eines Azids durch Alkohol in den zugehörigen Ester und Stickstoffwasserstoff wurde auch in einigen anderen Fällen beobachtet. Vgl. Curtius u. Riedel, dies. Journ. [2] 76, 239 (1907); Curtius u. Semper, Ber. 46, 1162 (1913).

²⁾ Chem.-Ztg. 32, 933 (1908); Z. angew. Chem. 21, 2117 (1908).

und die beiden letzteren sich dann zu Carbaminsäureazid¹⁾ vereinigen:

Dabei würde somit außerdem noch das Lacton einer Trioxyglutaraldehydsäure entstehen, eine dem Lacton der im Harn vorkommenden Glykuronsäure (Tetraoxyadipinaldehydsäure) verwandte Verbindung. Indessen kann der zur Bildung des Carbaminsäureazids erforderliche Stickstoffwasserstoff auch daher rühren, daß das Schleimsäureazid beim Kochen mit Alkohol, wie bereits erwähnt, teilweise in Schleimsäureester übergeht, wobei ebenfalls Stickstoffwasserstoff frei wird.

Das Hydrazid und Azid einer dreibasischen α -Oxysäure, der Citronensäure, hat Herr Fr. Sauvin auf meine Veranlassung im hiesigen Institut untersucht. Bei der Einwirkung von Hydrazinhydrat auf Citronensäuretriäthylester entsteht, wie dies auch in anderen Fällen bei solchen dreibasischen Säuren beobachtet wurde, welche zwei Carboxyle an zwei benachbarte Kohlenstoffatome gebunden enthalten, neben dem normalen Trihydrazid ein Hydrazi-hydrazid²⁾,

welch letzteres sich auf Grund der schwereren Löslichkeit des salzsauren Salzes von ersterem trennen läßt. Das sehr gefährliche, krystallinische Citronensäuretriazid gibt bei der Umlagerung in erwarteter Weise Diaminoaceton:

¹⁾ Vgl. Hantzsch, Ann. Chem. **314**, 361 (1901).

²⁾ Vgl. Curtius, dies. Journ. [2] **91**, 39 (1915).

Aus dem Citronensäurehydrazihydrazid entsteht mit salpetriger Säure ein weniger explosives, staubiges Hydrazid-azid. Dieses sollte schließlich Aminomethyläpfelsäure liefern,

doch wurde letztere Reaktion noch nicht durchgeführt.

Werden α -Aminosäuren der Azidreaktion unterworfen, so gelangt man zu den gleichen Endprodukten, wie bei Anwendung der entsprechenden α -Oxysäuren. Bei der Einwirkung von salpetriger Säure auf das Hydrazid einer Aminosäure tritt nämlich die salpetrige Säure nicht nur mit dem Hydrazinrest, sondern auch mit der vorhandenen Aminogruppe in Reaktion, so entsteht unter Stickstoffentwicklung zunächst ein α -Oxysäureazid, das dann leicht unter erneuter Stickstoffentwicklung weiter in Aldehyd bzw. Keton und Isocyansäure zerfällt; aus Glycinhydrazid muß so Formaldehyd entstehen:

Im Gegensatz zu den α -Aminosäuren selbst liefern acylierte Abkömmlinge, wie die Hippursäure, in der die Aminogruppe durch den Eintritt des Benzoylrestes gegen den Angriff von salpetriger Säure geschützt ist, bekanntlich sehr beständige Azide und Urethane. Aber auch diese von mir überhaupt zuerst studierte Umwandlung von Säureaziden gehört zu den „besonderen Reaktionen“, da bei der Hydrolyse der Urethane Methylendiamin entstehen sollte, das, wie auch in anderen Fällen (vgl. S. 274), sogleich weiter in Formaldehyd und Ammoniak zerfällt:

Acylierte α -Aminosäuren durchlaufen somit bei der Azid-

reaktion zwar andere Zwischenstufen, wie die α -Aminosäuren selbst, aber das Endprodukt ist in beiden Fällen dasselbe.

Von Hydraziden aliphatischer α -Aminosäuren wurde bisher nur das Glycinhydrazid von Levy und mir¹⁾ beschrieben; dieses gab mit salpetriger Säure in erwarteter Weise Form-aldehyd.²⁾

Auf meine Veranlassung hat dann Herr J. Jansen bei der zweibasischen Asparaginsäure die Hydrazid- und Azidbildung untersucht. Asparaginsäuremonoäthylester gibt mit Hydrazinhydrat eine Hydrazid-säure; die gleiche Verbindung wird auch aus dem gewöhnlichen β -Asparagin [2-Aminobutanamid-(4)-säure (1)] und Hydrazin erhalten. Nimmt man an, daß in letzterem Falle der Hydrazinrest einfach an Stelle der Aminogruppe tritt, so wäre auch der Monoäthylester als β -Verbindung zu betrachten:

Nun sollte aber eine derartige Hydrazidsäure bei der Azidreaktion α -Oxy- β -aminopropionsäure liefern,

während die isomere α -Verbindung zum Halbaldehyd der Malonsäure führen müßte:

Der Umstand, daß das tatsächlich erhaltene Endprodukt mit Phenylhydrazin reagiert, scheint für letztere Auffassung zu sprechen; doch waren die Ausbeuten an Phenylhydrazon so schlecht, daß dasselbe nicht weiter untersucht werden konnte. Es möge darum dahingestellt bleiben, ob Hydrazidsäure und Monoester in ihrer Konstitution dem α - oder β -Asparagin entsprechen. Asparaginsäurediäthylester gibt mit Hydrazinhydrat Asparaginsäuredihydrazid, das bei der Azidreaktion unter

¹⁾ Dies. Journ. [2] 70, 92 (1904).

²⁾ Ebenda S. 108.

Zwischenbildung von Äpfelsäurediazid (vgl. S. 288) schließlich Aminoacetaldehyd liefert.

Bei Aminosäuren der aromatischen Reihe ist, da hier Amino- und Carboxylgruppe an verschiedene Kohlenstoffatome gebunden und ferner die Azide ohne Anwendung von salpetriger Säure auf anderem Wege¹⁾, nämlich durch Einwirkung von Diazoniumsalzen, aus den Hydraziden darstellbar sind, in „normaler Reaktion“ die Bildung von p-Diaminen zu erwarten. In der Tat erhielt so Herr Jansen aus p-Aminobenzhydrazid und p-Diazotoluolsulfat unter Erhaltung der Aminogruppe zunächst p-Aminobenzazid. Letzteres zeigte beim Kochen mit Wasser keine Kohlensäure-, sondern nur Stickstoffentwicklung und lieferte dabei unter intramolekularer Harnstoffbildung p-Phenylharnstoff; die gleiche Verbindung wurde auch bei der Zersetzung des Azids mit Alkohol statt des erwarteten Urethans erhalten. Die Bildung dieses Harnstoffs ist so zu erklären, daß sich in dem zunächst entstehenden Aminoisocyanat der Isocyanatrest an die Aminogruppe addiert:

p-Phenylharnstoff gab endlich bei der Hydrolyse p-Phenyldiamin.

Ich habe weiter mit Herrn R. Colosser versucht, aus β -Dimethylaminopropionsäurehydrazid sowie aus Dimethylantranilsäurehydrazid nach der Azidreaktion unsymmetrisch dialkylierte Diamine darzustellen:

Da in diesen Hydraziden die Aminogruppe durch die eingetretenen beiden Alkylreste gegen den Angriff von salpetriger Säure geschützt ist, so sollten hier die Azide in gewöhnlicher Weise erhältlich sein. Wir haben ferner auch zwei dialkylierte α -Aminosäuren, die α -Dimethylaminopropionsäure und die zweibasische Dimethylaminobernsteinsäure in gleicher

¹⁾ Curtius, dies. Journ. [2] 50, 286 (1894).

Richtung untersucht, wenn auch hier wieder der Eintritt der „besonderen Reaktion“, d. h. ein leichter weiterer Zerfall der zunächst entstehenden tertiär-primären Diamine unter Aldehydbildung, vorauszusehen war:

In der Tat wurde auf diesem Wege aus α -Dimethylamino-propionsäurehydrazid Acetaldehyd, sowie aus Dimethylamino-bernsteinsäurehydrazid Aminoacetaldehyd erhalten. Dialkylierte α -Aminosäuren geben also bei der Azidreaktion dieselben Produkte, wie die unsubstituierten Säuren. Leider starb Herr Colosser als Opfer eines traurigen Jagdunfalles, noch bevor die Untersuchung abgeschlossen war. So bedarf namentlich die Einwirkung von salpetriger Säure auf β -Dimethylamino-propionsäurehydrazid sowie auf Dimethylantranilsäurehydrazid noch genauerer Prüfung.

Von weiteren α -Aminosäuren hat sodann Herr W. Donselt das Tyrosin bzw. das Benzoyltyrosin der Azidreaktion unterworfen. Tyrosinhydrazid,

kondensiert sich schon beim Schütteln in wäßriger Lösung mit Benzaldehyd zu einer Dibenzalverbindung

während Glycinhydrazid so zunächst eine Monobenzalverbindung liefert.¹⁾ Benzoyltyrosinhydrazid,

geht mit salpetriger Säure leicht in das zugehörige Azid über, das in seinen Eigenschaften große Ähnlichkeit mit Hippurazid

¹⁾ Curtius u. Levy, dies. Journ. [2] 70, 92 (1904).

besitzt. Die zu erwartende Umwandlung von Benzoyltyrosinazid in p-Oxyphenylacetaldehyd,

wurde noch nicht ausgeführt.

Aus Benzoyl- und Hippurylcystin sollte analog Disulfid-
diacetaldehyd erhältlich sein ($\text{Ac} = \text{CO.C}_6\text{H}_5$ bzw. CO.CH_2 .
 $\text{NH.CO.C}_6\text{H}_5$):

Wie Herr N. C. Kyriacou in meinem Institut fand, gelingt es so in der Tat, diesen interessanten, schwefelhaltigen Dialdehyd zu gewinnen. Die gleiche Verbindung wurde weiter einfacher auf anderem Wege dargestellt: nämlich durch Umsetzung von Bromacetal und Kaliumsulfhydrat¹⁾, Oxydation des so entstehenden Thioacetals mit Jod zum Disulfidacetal und Spaltung des letzteren mittels Eisessig:

Der nach beiden Verfahren erhaltene Dialdehyd wurde durch die Bildung von Kondensationsprodukten mit p-Nitrophenylhydrazin, m-Nitrobenzhydrazid und Oxamhydrazid charakterisiert. Im Anschluß daran hat Herr Kyriacou endlich salzsaurer Cystinmethylester mit salpetriger Säure in den zugehörigen Diazoester übergeführt, ein gelbes Öl, das sich aber nicht, wie andere Diazoester²⁾, durch Destillation im Vakuum oder mit Wasserdampf über Baryt reinigen ließ und bei der Zersetzung mit verdünnter Schwefelsäure Disulfidmilchsäure lieferte:

Einen besonders einfachen Abbau von α -Aminosäuren hat vor einiger Zeit K. Langheld³⁾ in der Einwirkung von Na-

¹⁾ E. Fischer ist inzwischen analog durch Wechselwirkung von Chloracetal und Kaliumsulfid zu Acetalsulfid gelangt [Ber. 42, 1070 (1909)].

²⁾ Curtius u. E. Müller, Ber. 37, 1261 (1904).

³⁾ Ber. 42, 392, 2360 (1909).

triumhypochlorit aufgefunden; wie bei der Azidmethode, so entstehen auch hier die um ein Kohlenstoffatom ärmeren Aldehyde. Die Reaktion verläuft nach dem Schema:

So erhielt Langheld aus Asparagin den Halbaldehyd der Malonsäure (vgl. S. 294), aus Tyrosin p-Oxyphenylacetaldehyd (vgl. S. 297) und analog aus Aminosäuren mit tertiär gebundener Aminogruppe die entsprechenden Ketone.

Eine Reihe von Reaktionen, welche ebenfalls zu den „besonderen“ bei der Umlagerung der Carbonsäureazide zu zählen sind, habe ich schon früher mit meinen Schülern untersucht und ausführlich beschrieben.

Dahin gehören vor allem die Umwandlungen, welche ich im Laufe meiner Untersuchungen über „Verkettung von Aminosäuren“ bei der Azidreaktion benzoyleierter Polypeptide studiert habe.¹⁾ Das Glycinmolekül der ursprünglichen Kette wird, wie beim Hippurazid (vgl. S. 293), auch hier als Formaldehyd erhalten, α -Alanin liefert Acetaldehyd, Asparaginsäure aber ergab Aminoacetaldehyd oder α,β -Diaminopropionsäure, β -Aminobuttersäure verwandelte sich in Propylendiamin! Aus Glykokoll und anderen Aminosäuren entstehen somit bei glatt verlaufender, leicht und sicher zu interpretierender Reaktion Formaldehyd und seine Homologen oder Aminoaldehyde; wir gelangen von zweibasischen Monoaminsäuren zu einbasischen Diaminosäuren oder endlich von einer einbasischen Monoamino-säure zu einem Diamin vom Typus des Putrescins. So können wir eine Reihe von Stoffen, die für synthetische Vorgänge im Organismus von großer Bedeutung sind, wie der Formaldehyd, die ferner bei der hydrolytischen Spaltung oder der Fäulnis der Eiweißstoffe auftreten, wie die Diaminosäuren oder die Diaminbasen, durch einfache chemische Reaktionen in genetische Beziehungen zueinander bringen.²⁾

¹⁾ Dies. Journ. [2] 70, 57—128 (1904); 70, 137—230 (1904).

²⁾ Verhandlungen: Siebenter Internationaler Physiologenkongreß, Heidelberg 13.—16. August 1907.

Zu der gleichen Art besonderer Reaktionen bei der Umlagerung der Carbonsäureazide gehören auch jene der sogenannten „gemischten Ketten aus Harnstoff-, Methylendiamin- und Aminosäureresten“¹⁾, welche einer abwechselnden Kondensation von Säureaziden mit Aminosäuren und Addition von letzteren an Isocyanate ihre Entstehung verdanken.

Als letzte Gruppe besonderer Reaktionen wäre endlich noch der Zerfall der Azide von α -Azidocarbonsäuren anzuführen, den ich mit meinen Schülern bei der α -Azidoessigsäure, der α -Azidopropionsäure und der Azidobornsteinsäure untersucht habe.²⁾

Weiter auf diese Klassen von Reaktionen nochmals einzugehen, erübrigt sich auf Grund der früheren ausführlichen Publikationen.

Die wichtigsten experimentellen Ergebnisse der anderen vorher besprochenen 17 Arbeiten, die bisher nur in Dissertationen bzw. überhaupt noch nicht veröffentlicht wurden, teile ich nunmehr im folgenden mit.

I. Hydrazid und Azid der Methyl- und der Isoamylmalonsäure.

[Nach Versuchen von Wilhelm Cäsar.³⁾]

Methyl-malonsäure-dihydrazid,

¹⁾ Dies. Journ. [2] 70, 230—262 (1904); 94, 85—134 (1916); siehe auch 87, 513—541 (1913).

²⁾ Ber. 45, 1034—1042 (1912); 45, 1050—1093 (1912).

³⁾ Wilhelm Cäsar, „Einwirkung von Hydrazinhydrat auf alkylsubstituierte Malonester“. Inaug.-Diss. Heidelberg 1901. Druck von J. Hörning. Leider enthält die Arbeit zahlreiche Widersprüche und Irrtümer, die neuerdings mein Schüler Held aufgeklärt hat (vgl. Albert Held, „Abscheidung von Aldehyden und Ketonen der Fettreihe mit m-Nitrobenzhydrazid oder Hydrazinhydrat aus verdünnten wäßrigen Lösungen“. Inaug.-Diss. Heidelberg 1913. Druck von Th. Berkenbusch). So behauptet Cäsar, Isovaleraldehyd, $\text{C}_4\text{H}_9\text{CHO}$, vom Siedep. 92° durch Hydrolyse von Isoamylmethylendiurethan aus Iso-