

### 174. Carl Neuberg: Reduktion von Aminosäuren zu Aminoaldehyden.

[Aus der Chem. Abteilung des Patholog. Instituts der Universität Berlin.]

(Eingegangen am 27. Februar 1908; vorgetragen in der Sitzung vom 24. Februar 1908 vom Verf.)

Für den direkten Ersatz des Carboxylrestes gegen die Aldehydgruppe kennen wir keine allgemeine Reaktion; nur in Ausnahmefällen ist sie zu verwirklichen. Das berühmteste Beispiel dieser Art ist die Reduzierbarkeit der Säuren der Kohlehydratreihe (in Form ihrer Lactone), die von Emil Fischer<sup>1)</sup> entdeckt ist und den synthetischen Ausbau der Zuckergruppe ermöglicht hat. Hierhin gehört auch die Verwandlung von Oxalsäure in Glyoxalsäure, die Debus<sup>2)</sup> im Jahre 1872 aufgefunden hat. Aber nach den neueren Untersuchungen von W. Traube<sup>3)</sup> vollzieht sich dieser Vorgang keineswegs glatt, sondern ist von verschiedenen Kondensationsreaktionen begleitet und führt dabei zu Produkten, die in keiner einfachen Beziehung mehr zur Oxalsäure stehen.

In allen anderen Fällen<sup>4)</sup> ist nur auf indirekte Weise der Austausch von Carboxyl- gegen Aldehydgruppen gelungen.

Trotz der demnach geringen Aussicht auf Erfolg schien mir der Versuch nicht überflüssig, Aminosäuren mit Reduktionsmitteln zu behandeln und dadurch eventuell ihren in vieler Hinsicht bedeutungsvollen Übergang in Aminoaldehyde zu erreichen. Denn die betainartige Struktur, die wohl in manchen Fällen der gewöhnlichen Formulierung gleichberechtigt ist:



ließ wegen ihrer Ähnlichkeit mit der Lactonkonfiguration einen Angriff durch naszierenden Wasserstoff nicht ganz ausgeschlossen erscheinen. Der Erfolg war jedoch völlig negativ.

Dagegen gelingt die Verwandlung von Aminosäuren in Aminoaldehyde auf einem kleinen Umwege, der über ein momentan recht populäres Material führt, über die durch die Peptidforschung allbekanntesten Aminosäureester.

Diesen Umweg einzuschlagen veranlaßte mich die Erinnerung an eine Beobachtung, die Emil Fischer<sup>5)</sup> vor 18 Jahren in der Kohlehy-

<sup>1)</sup> E. Fischer, diese Berichte **22**, 2204 [1889].

<sup>2)</sup> Debus, Ann. d. Chem. **166**, 109 [1872].

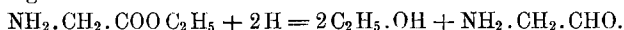
<sup>3)</sup> W. Traube, diese Berichte **40**, 4941 [1907].

<sup>4)</sup> Vergl. M. Henle, diese Berichte **35**, 3039 [1902]; **39**, 1362 [1905].

<sup>5)</sup> E. Fischer, diese Berichte **23**, 937 [1890].

dratreihe gemacht hat, die aber seitdem nur wenig benutzt worden ist. E. Fischer hatte gefunden, daß die gegen Reduktionsmittel widerpenstige Schleimsäure die gewünschte Umwandlung in eine Aldehydsäure erfährt, wenn sie in Form ihres Äthylesters zur Anwendung kam. Ungefähr gleichzeitig wurde die Reduzierbarkeit der Lactone entdeckt, und so kommt es, daß die Estermethode zu Gunsten des ergiebigeren und bequemeren Lactonverfahrens verlassen worden ist, zumal letzteres sich von weitgehender Anwendbarkeit (auf Mono- und Dicarbonsäuren, Aldehydsäuren, Glucosaminsäuren, Carbonsäuren der Disaccharide usw.) erwies. Nimmt man die Reduktion der Aminosäuren in Form ihrer Ester vor, so ist der Erfolg insofern überraschend, als eine Bildung von Aminoaldehyd recht leicht eintritt.

Die Reduktion führt man am besten mit Natriumamalgam aus, sie vollzieht sich z. B. für den Glykokollester nach folgender Gleichung.



Da die Aminoaldehyde die Alkaliempfindlichkeit der gewöhnlichen Aldehyde mit der gesteigerten der niederen Zucker in sich vereinen, muß dauernd gekühlt werden und dabei saure Reaktion bestehen, die man am besten durch Salzsäure herstellt. Das trifft sich insofern günstig, als die Chlorhydrate der Aminosäuren besonders leicht zugänglich sind und ihre Darstellung der Bereitung freier Aminosäuren voraufgeht.

Behandelt man freie Aminosäureester mit Natriumamalgam, so zeigt die alsbald eintretende Gelbfärbung den Beginn der Zersetzung an. Die Reduktion gelingt in wäßriger wie alkoholischer Lösung (Methylalkohol, Äthylalkohol<sup>1)</sup>); die Benutzung der letzteren ist bei besonders leicht verseifbaren Estern vielleicht vorzuziehen, bei in Wasser schwer löslichen geboten. Die Aminosäuren selbst können als Chlorhydrate der Methyl- oder Äthylester angewendet werden.

Der Eintritt der Reaktion läßt sich leicht an dem sich einstellenden starken Reduktionsvermögen gegen alkalische Metallsalze erkennen, z. B. bei den  $\alpha$ -Aminoaldehyden gegen die Fehlingsche Lösung.

Je besser man kühlt, desto vollständiger wird allem Anschein nach der Wasserstoff fixiert. Es ist fürs erste kein Wert auf die Erzielung besonderer Ausbeuten<sup>2)</sup> gelegt, auch die erfahrungsgemäß schwierige Isolierung der freien Aminoaldehyde nicht angestrebt. Vorläufig war es darum zu tun, die bei der Reaktion gebildeten und

<sup>1)</sup> Ob hierbei in Lösung Halbacetale vorhanden sind, ist vorläufig unentschieden.

<sup>2)</sup> Siehe im experimentellen Teil.

durch ihr Reduktionsvermögen sich verratenden Aminoaldehyde in Form charakteristischer Derivate zur Analyse zu bringen.

Man kann in ähnlicher Weise vorgehen, wie es bei noch nicht reinen Zuckertlösungen üblich ist, d. h. Verbindungen mit Hydrazinbasen herstellen. Außer den Phenylsazonen haben sich namentlich die *p*-Nitrophenylsazone bewährt, die unter Abspaltung der Amidgruppe als Ammoniak entstehen. Sie krystallisieren in prächtig roten Nadeln. Z. T. sind die Aminoaldehyde auch — nach einer alten Vorschrift von S. Gabriel<sup>1)</sup> — mit Alkali und einem Oxydationsmittel (z. B. Mercurichlorid) in die leicht nachweisbaren Pyrazine übergeführt worden.

Gemeinschaftlich mit Hrn. stud. phil. Kansky habe ich das Verfahren außer auf den salzsauren Glykokollester auf einige andere  $\alpha$ -Aminosäuren angewandt und bei den Estern von Alanin, Aminobuttersäure, Leucin, Asparaginsäure, Phenylaminoessigsäure, Tyrosin, Diaminopropionsäure, Serin und Ioserin den Eintritt der Reduktion konstatirt und ihn für Cystin- und Glycylglycinester<sup>2)</sup> unter bestimmten Bedingungen wahrscheinlich gemacht. Hippursäures Äthyl wird gleichfalls in alkoholisch-salzsaurer Lösung reduziert. Die salzsauren Ester der  $\beta$ -Aminosäuren scheinen nach einem Versuch mit  $\beta$ -Aminobuttersäure ebenfalls umgewandelt zu werden. Letztere liefert eine Flüssigkeit, die zwar alkalische Silberlösung, aber nicht die Fehlingsche Mischung reduziert. Darauf wird sich — bei genauerer Prüfung — vielleicht eine Reaktion zur Unterscheidung der  $\alpha$ -Aminosäuren von denen der  $\beta$ -Reihe usw. gründen lassen.

Nach den bisherigen Erfahrungen besteht die Hoffnung, noch für zahlreiche andere Aminosäuren den Beweis der Reduzierbarkeit erbringen zu können.

Da das Verfahren auch auf die optisch-aktiven Formen anwendbar ist, dürfte von den bisher nur in beschränkter Anzahl bekannten Aminoaldehyden mindestens in Form von Derivaten eine größere Reihe dargestellt werden können.

Die Aminoaldehyde gehören zu den reaktionsfähigsten Substanzen, welche die organische Chemie kennt. Sie neigen besonders zu Selbstkondensation und Ringschluß. So konnte Bildung von Piperazinderivaten<sup>3)</sup> wahrscheinlich gemacht werden. Der leichten Verwandlung in Pyrazine, die an der Luft manchmal von selbst zu erfolgen scheint, ist schon gedacht. Es darf vielleicht daran erinnert werden, daß Pyrazin und seine Homologen als Nebenprodukte der alko-

<sup>1)</sup> S. Gabriel, diese Berichte **26**, 2207 [1893].

<sup>2)</sup> Glycinanhydrid wird unter diesen Bedingungen nicht reduziert.

<sup>3)</sup> E. Fischer, diese Berichte **27**, 169 [1893]; vergl. auch W. Marckwald und A. Ellinger, ebenda **26**, 98 [1893].

holischen Gärung<sup>1)</sup> isoliert sind. Diese bisher ungeklärte Entstehung der Pyrazinkörper erfährt durch Annahme einer intermediären Aminoaldehydbildung eine ungezwungene Deutung.

Durch die physiologische Ureidoreaktion (Anlagerung der Elemente der Isocyansäure CO:NH) stehen die Aminoaldehyde<sup>2)</sup> zum Ringsystem des Glyoxalins (Imidazols) in Beziehung; Lysinaldehyd tritt bei Ringschluß mit dem Piperidin in Zusammenhang, Hippursäurealdehyd bezw. der Benzylaminoacetaldehyd mit Isochinolin<sup>3)</sup>, der Phenylaminoacetaldehyd vielleicht mit dem Indol u. s. w.

In welcher Weise man von Aminoaldehyden aufsteigend zu komplizierten Ringsystemen gelangen kann, hat jüngst A. Wohl gemeinsam mit Losanitsch, Johnson und Grosse gezeigt<sup>4)</sup>, beim Aufbau von Arcolin, Arcaidin, sowie des Loiponrestes vom Cinchonin.

Es ist nicht ausgeschlossen, daß man dem Eiweißproblem im Hinblick auf diesen leichten Übergang der Aminosäuren in Aminoaldehyde eine neue Seite wird abgewinnen können. Galten bisher die Aminosäuren als die im wesentlichen stabilen Endglieder aller jener proteolytischen Spaltungen, die den Eiweißhaushalt der Natur regulieren, so sehen wir sie nun über die Aminoaldehyde zu den Zuckern wie zu jenen zahlreichen Ringsystemen in Beziehung treten, deren Mannigfaltigkeit wir in den Alkaloiden bewundern.

Die Annahme reduktiver Stoffwechselforgänge ist in der Kohlehydratreihe seit den Arbeiten Emil Fischers der Biologie geläufig. Nichts widerspricht der Anschauung, auch für die stickstoffhaltigen, noch wandelbareren Aminosäuren den analogen Vorgang, namentlich für die Pflanze, anzunehmen.

Vielleicht ist es mehr als ein Zufall, daß die leichte Reduzierbarkeit des Carboxyls zum Aldehydrest sich nur bei der Zuckergruppe und in der Aminosäurenreihe findet, d. h. bei den beiden physiologisch wichtigsten Körperklassen.

#### Experimentelles.

Als Beleg seien vorläufig folgende Daten mitgeteilt:

1. 4.2 g salzsaurer Glykokollester (= 2.25 g Glykokoll) werden in 42 ccm destilliertem Wasser gelöst. Man kühlt in einer gut wirkenden

<sup>1)</sup> C. Stochr, Journ. f. prakt. Chem. **54**, 481; E. Bamberger und A. Einhorn, diese Berichte **30**, 224 [1897]. Weitere Beobachtungen über die physiologische Bedeutung der Pyrazine siehe bei K. Spiro, Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. **10**, 277 [1907] und K. Stolte, ebenda **11**, 19 [1907].

<sup>2)</sup> Vergl. A. Wohl und W. Marckwald, diese Berichte **22**, 572 [1889]; H. Steudel, Ztschr. für physiol. Chem. **34**, 371 [1902]; C. Neuberg und H. Wolf, diese Berichte **34**, 3840 [1902].

<sup>3)</sup> E. Fischer, diese Berichte **26**, 764 [1893]; **27**, 168 [1894].

<sup>4)</sup> Diese Berichte **40**, 4679, 4685, 4698, 4712, 4719, 4723 [1907].

Kältemischung so stark, daß die in einem hohen Zylindergefäß befindliche Esterlösung stets von Eiskristallen durchsetzt bleibt. Im Laufe von etwa  $\frac{3}{4}$  Stunden trägt man 30 g 4.6-prozentiges Natriumamalgam (2 Mol.) in linsengroßen Stücken ein und hält durch allmählichen Zusatz von 6 ccm rauchender Salzsäure stets schwach sauer. Auch bei starker Kühlung entweicht Wasserstoff. Nach dem Aufhören der Gasentwicklung muß die vom Quecksilber abgeessene Flüssigkeit völlig farblos sein; sie reduziert nun stark Fehlingsche Lösung. Die Titration nach Pavy-Kumagawa-Suto ergab 24.8 % Aminoaldehyd.

Dann wird mit 4 g Natriumacetat, sowie 8 g Phenylhydrazin, gelöst in 10 ccm Essigsäure, versetzt, aufgekocht und 4 Tage auf dem Wasserbade gelinde erwärmt, da nach den Erfahrungen von E. Fischer<sup>2)</sup> die Bildung des Osazons aus Aminoacetaldehyd nur langsam und am besten bei nicht zu hoher Temperatur erfolgt. Es wurden 0.75 g Phenilosazon erhalten, das nach dem Umkrystallisieren aus verdünntem Alkohol und schnellem Waschen mit etwas eiskaltem absolutem Alkohol hellgelbe Krystalle vom Schmp. 176—177° bildet.

0.1101 g Sbst.: 0.2854 CO<sub>2</sub>, 0.0670 H<sub>2</sub>O. — 0.0739 g Sbst.: 15.6 ccm N (20°, 758 mm).

C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>. Gef. C 70.73, H 6.20, N 23.69.

Ber. » 70.59, » 5.88, » 23.53.

2. 4.2 g salzsaurer Glykokollester wurden ebenso reduziert, aber die doppelte Menge Amalgam, Salzsäure und später von essigsauerm Natrium angewandt und mit 8 g *p*-Nitrophenylhydrazin, gelöst in 20 ccm Essigsäure + 50 ccm Alkohol, in gleicher Weise behandelt. Es wurden 1.8 g Osazon erhalten, das die früher von Wohl und Neuberg<sup>3)</sup> angegebenen Eigenschaften aufwies; bei einem anderen Versuch mit 4.2 g Glykokollesterchlorhydrat wurden 2.4 g (bei Verarbeitung der Mutterlange) gewonnen, bei Inangriffnahme von 7 g salzsaurem Ester (4 Mol. Na) fast 4 g Nitrophenilosazon (= 24.3 % der Theorie) isoliert. Die Abscheidung erfolgt häufig erst auf erneuten Zusatz von essigsauerm Natrium, und mehrtägiges Erwärmen ist unerlässlich.

3. Die aus 7.0 g salzsaurem Glykokollester (= 3.75 g Glykokoll) erhaltene Lösung wurde nach der Reduktion gemäß der Vorschrift von

<sup>2)</sup> Als reduzierende Umwandlungsprodukte des Glykokolls sind noch Glyoxal und Glyoxylsäure denkbar, doch können beide nur durch einen Oxydationsprozeß, nicht durch einen Reduktionsvorgang entstehen. Daß bei letzterem keine Desamidierung stattfindet, sondern die Amidgruppe am Kohlenstoff haften bleibt, folgt aus dem Übergang in Pyrazin; außerdem ist das Verhalten bei der langsamen Osazonbildung für die niederen Aminoaldehyde charakteristisch.

<sup>3)</sup> Diese Berichte **26**, 96 [1893]. <sup>3)</sup> Diese Berichte **33**, 3107 [1900].

Gabriel<sup>1)</sup> mit Natronlauge alkalisch gemacht und sofort mit 18 g Sublimat versetzt. Es tritt starke Reduktion ein, die zum Teil bis zum Metall führt. Durch Wasserdampfdestillation erhält man eine Rohpyrazinlösung, die nach Filtration von ein wenig schwammigem (überdestilliertem) Quecksilber und Neutralisation mit verdünnter Salzsäure auf Zusatz gesättigte Mercurichloridlösung 0.87 g Pyrazin-Quecksilberchlorid,  $C_4H_4N_2 \cdot 2HgCl_2$  abschied. Gabriel erhielt aus 6.0 g reinem salzsaurem Aminoacetaldehyd 2.2 g Pyrazinquecksilberchlorid, L. Wolff<sup>2)</sup> aus dem Acetal derselben Verbindung 18—20 %.

Die obige Menge Quecksilberverbindung wurde von neuem mit NaOH destilliert und das Destillat in salzsaurer Lösung mit Goldchlorid gefällt; es resultierten 0.6 g Goldsalz, das aus heissem Wasser umkrystallisiert wurde.

0.1035 g Sbst.: 0.0531 g Au. — 0.1566 g Sbst.: 9.8 ccm N (18°, 757 mm).

$C_4H_4N_2 \cdot AuCl_3$ . Ber. Au 51.30, N 7.33.

Gef. » 51.24, » 7.16.

4. Behufs Gewinnung weiterer Anhaltspunkte für die Beurteilung der Ausbeute wurden 4.2 g salzsaurer Glykokollester mit 40 g Amalgam von 4.6 % reduziert und die resultierende Lösung bei 35° im Vakuum völlig eingengt. Nach Zusatz von 75 ccm absolutem Alkohol wurde nochmals in vacuo bis zur Trockne verdampft und der pulverige Rückstand 4-mal mit je 60 ccm siedendem, absolutem Alkohol ausgezogen. Es hinterbleibt reines Kochsalz; die vermischten Auszüge werden im Vakuum auf 15 ccm konzentriert, wobei bereits die Ausscheidung von Glykokollesterchlorhydrat beginnt. Um letzteres quantitativ zu erhalten, wurde nach den dafür von E. Fischer<sup>3)</sup> gemachten Angaben verfahren, d. h. von neuem verestert usw. Dabei erstarrt das Gemisch, und nach 24 Stdn. erhält man durch Absaugen<sup>4)</sup> und Waschen mit Alkohol-Äther 2.2 g salzsauren Glykokollester, d. h. etwas mehr als die Hälfte, in rein weißen Nadeln zurück. Berücksichtigt man dieses Ergebnis, so ist ersichtlich, daß von dem wirklich in Reaktion getretenem Glykokollester nach dem Ausfall der Titration, des Nitrophenylhydrazin- sowie Pyrazinversuches etwa 50 % in Aminoaldehyd umgewandelt worden sind.

<sup>1)</sup> loc. cit.      <sup>2)</sup> Diese Berichte **26**, 1830 [1893].

<sup>3)</sup> Ztschr. für physiol. Chem. **35**, 227 [1902].

<sup>4)</sup> Das Filtrat reduziert nach dem Verdünnen und Neutralisieren noch die Fehlingsche Lösung. Verdünnt man mit Alkohol, so verschwindet das Reduktionsvermögen beinahe vollständig, um nach dem Kochen mit wäßrigen Mineralsäuren zurückzukehren. Es handelt sich wohl um Acetalbildung nach E. Fischer und Giebe (diese Berichte **30**, 3053 [1897]), doch ist dieses Verhalten nicht genauer verfolgt.

5. 5 g *d,l*-Alanin wurden nach Vorschrift von E. Fischer<sup>1)</sup> verestert und das hinterbleibende Chlorhydrat des Äthylesters direkt in 10-prozentiger, wäßriger Lösung bei stets schwach salzsaurer Reaktion mit 100 g Natriumamalgam von 2.6 % behandelt. Die Flüssigkeit nimmt starkes Reduktionsvermögen gegen Fehlingsche Mischung an.

Mit 5 g *p*-Nitrophenylhydrazin, gelöst in 25 ccm Alkohol + 10 ccm Esigsäure, und 5 g Natriumacetat erhält man bei mehrtägigem Erwärmen 1,27 g *p*-Nitrophenylosazon des  $\alpha$ -Amino-propionaldehyds. Bei einem anderen Versuch wurde die doppelte Menge Amalgam usw. auf 5 g verestertes Alanin angewandt und 3.8 g *p*-Nitrophenylosazon erhalten.

Dasselbe bildet, aus der Lösung in heißem Pyridin durch Wasser oder besser Toluöl gefällt, ein scharlachrotes Krystallpulver, das in den meisten Solvenzien schwer löslich ist. Die Verbindung beginnt bei 255° sich zu verfärben und schmilzt gegen 277° unter Zersetzung.

0.1007 g Sbst.: 20.8 ccm N (16°, 769 mm).

$C_{15}H_{14}N_6O_4$ . Ber. N 24.56. Gef. N 24.37.

6. Aus der gleichen Menge ebenso behandelten *d,l*-Alanins wurde in der angegebenen Weise mit Alkali und Sublimat das entsprechende Dimethyl-pyrazin hergestellt. Zunächst wurden 1.2 g Mercurichloriddoppelsalz und daraus 0.5 g Chlorgolddoppelverbindung,  $C_6H_5N_2 \cdot AuCl_3$ , erhalten.

0.1192 g Sbst.: 7.0 ccm N (20°, 745 mm). — 0.1016 g Sbst.: 0.0493 g Au.

Ber. N 6.77, Au 47.90. Gef. N 6.56, Au 48.31.

In einem Versuch mit 10 g *d,l*-Alanin wurden nach Veresterung und Reduktion mit 220 g Na-Amalgam (von 4.6 %) von der Dimethylpyrazin-Quecksilberverbindung 6.7 g gewonnen.

In ähnlicher Weise konnte auch bei anderen Aminosäuren die durch das auftretende Reduktionsvermögen angezeigte Umwandlung in Aminoaldehyde<sup>2)</sup> sicher gestellt werden. Es sei bezüglich aller Einzelheiten hier auf die später in der Biochem. Ztschr. erscheinende ausführliche Mitteilung verwiesen.

<sup>1)</sup> Diese Berichte 34, 433 [1901].

<sup>2)</sup> Dieselbe läßt sich geradezu im Vorlesungsversuch als Beispiel der direkten Verwandlung der Carboxyl- in die Aldehydgruppe zeigen. Man löst einige Körnchen Glykokollesterchlorhydrat in einem Reagensglase in 4 ccm kaltem Wasser, säuert mit  $\frac{1}{2}$  ccm Salzsäure an und setzt ein linsengroßes Stück Natriumamalgam hinzu. Wenn nach etwa 3 Minuten die Wasserstoffentwicklung beendet ist, gießt man vom Quecksilber ab und vermischt mit einem Tropfen inzwischen frisch bereiteter Fehlingscher Lösung, sowie mit 1 ccm Natronlauge. Schon in der Kälte tritt Verfärbung, bei Erwärmen Reduktion ein.

An die HHrn. Fachgenossen dürfen wir wohl die Bitte richten, uns für einige Zeit die Bearbeitung dieses Gebietes zu überlassen. Auch das physiologische Verhalten dieser Aminoaldehyde soll geprüft werden. Wir wollen ferner versuchen, durch Änderung der Versuchsbedingungen (Variation des Lösungs- und Reduktionsmittels, sowie der Isolierungsmethoden, Anwendung von acylierten und alkylierten Aminosäuren und anderen Derivaten<sup>1)</sup>) das Verfahren auch der präparativen Darstellung nutzbar zu machen.

**175. B. Rasso und R. Bauer: Über die Einwirkung von Zink oder Magnesium auf Gemische von  $\alpha$ -Bromfettsäureestern mit Oxalester. Neue Synthesen von *asym.*-Dialkyläpfelsäureestern und Dialkyl-oxalessigestern.**

[Vorläufige Mitteilung.]

(Eingegangen 16. März 1907.)

Wir bedurften für synthetische Versuche, auf deren Beschreibung wir später zurückkommen werden, größerer Quantitäten der gegenwärtig schwer zugänglichen Dialkyloxalessigester. Bisher hat sich nur der Entdecker des Oxalessigesters, W. Wislicenus, mit der Herstellung dieser Verbindungen befaßt. Nachdem seine Versuche, Dimethyloxalessigester durch Vereinigung von Isobuttersäureester und Oxalester zu erhalten, vergeblich geblieben waren<sup>2)</sup>, gelangte er zu dieser Verbindung durch Einwirkung von Jodmethyl auf Methyloxalessigesternatrium.<sup>3)</sup> Diese Reaktion ist aber für die Bereitung irgend größerer Mengen von Dialkyloxalessigestern unbrauchbar, da die beiden Stoffe fast unverändert zurückgewonnen werden und die Ausbeuten an Dialkyloxalessigestern ganz minimale sind. Wir versuchten sie daher auf anderem Wege herzustellen, und zwar zuerst durch Einwirkung von Oxalester auf Bromisobuttersäureester in Gegenwart von Zink. Statt des erwarteten Ketonsäureesters erhielten wir aber den entsprechenden Oxsäureester. Wir verfahren dabei so, daß wir das Gemisch der Ester mit den Zinkspänen bei 60–65° unter häufigem Umschütteln so lange stehen ließen, bis sich das Ende der Reaktion dadurch anzeigte, daß der Kolbeninhalt eine zähe dunkelbraune Masse bildete. Das Reaktionsprodukt wurde dann mit Wasser und etwas verdünnter

<sup>1)</sup> Nach den Erfahrungen mit Asparagin scheinen die Amide unter den bisher eingehaltenen Bedingungen nicht reduziert zu werden.

<sup>2)</sup> Ann. d. Chem. **246**, 339 [1888].    <sup>3)</sup> Diese Berichte **31**, 197 [1898].