

Gegenüber  $\frac{1}{10}$ -n. Salzsäure bei gewöhnlicher und bei Siedetemperatur zeigten eine hervorragende Echtheit die Färbungen mittels  $\alpha$ - und  $\beta$ -Anthrol, 1,8-Dioxy-naphthalin, Phenanthrenhydrochinon, 2,3-Dioxy-anthracen und 1,2-Dioxy-naphthalin-4-sulfonsäure.

Schon in der Kälte zersetzt wurden die Färbungen mittels Brenzcatechin, 1,2-Dioxy-naphthalin, Pyrogallol, Salicylsäure, 2,3-Oxy-naphthoesäure und Protocatechusäure.

In der Siedehitze verschwanden die Färbungen mittels 1,2-Dioxy-anthracen, Gallussäure und Gallussäure-methylester.

Dresden, August 1919.

### 193. Karl W. Rosenmund und H. Dornsaft: Über Oxy- und Dioxyphenyl-serin und die Muttersubstanz des Adrenalins.

[Aus dem Pharm. Institut der Universität Berlin.]

(Eingegangen am 6. Juni 1919.)

In seinen Arbeiten über  $\beta$ -Oxy- $\alpha$ -aminosäuren<sup>1)</sup> hat Erlenmeyer jun. gezeigt, daß sich einige aromatische Aldehyde mit Glykokoll in alkalischer Lösung kondensieren, und daß aus diesen Kondensationsprodukten leicht die entsprechenden Phenyl-serine entstehen.

Die sich hierbei abspielenden Vorgänge sind von Erlenmeyer genau untersucht worden:

Aus Benzaldehyd und Glykokoll entsteht zunächst unter Wasserabspaltung Benzyliden-glykokoll,  $C_6H_5 \cdot CH:N \cdot CH_2 \cdot COOH$ ; dieses verbindet sich mit einem weiteren Mol. des Aldehyds zu Benzyliden-phenyl-serin,  $C_6H_5 \cdot CH:N \cdot CH(COOH) \cdot CH(OH) \cdot C_6H_5$ , das beim Ansäuern in Benzaldehyd und Phenyl-serin,  $C_6H_5 \cdot CH(OH) \cdot CH(NH_2) \cdot COOH$ , zerfällt.

Neben dieser Reaktion verläuft noch eine zweite, die zur Bildung von Diphenyl-oxäthylamin führt. Wie Erlenmeyer selbst<sup>2)</sup> erwähnt, ist die Zahl der Aldehyde, welche in der besprochenen Weise reagieren, beschränkt. Aus dem Methyläther des Salicylaldehyds erhielt er zwar das *o*-Methoxyphenyl-serin, doch gelang es ihm nicht, den nahe verwandten Anisaldehyd in diesem Sinne zur Reaktion zu bringen, ebensowenig wie Cuminaldehyd und Oxy-aldehyde.

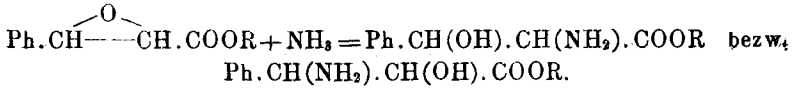
Es war daher wünschenswert, eine Methode zu finden, deren Anwendungsmöglichkeit weniger beschränkt ist als die erwähnte, und die insbesondere gestattet, Phenyl-serine mit Phenol-Charakter herzustellen, die möglicherweise physiologisches und biologisches Interesse beanspruchen können.

<sup>1)</sup> A. 284, 36.

<sup>2)</sup> A. 337, 222.

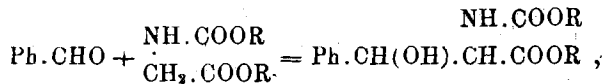
Um dieses Ziel zu erreichen, wurden folgende Wege eingeschlagen:

I. Es wurde versucht, an die durch Kondensation aromatischer Aldehyde mit Chlor-essigester entstehenden »Phenyl-oxy-acrylsäureester« Ammoniak anzulagern und so Oxy-amino-säureester zu gewinnen:

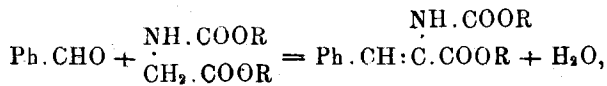


Versuche mit dem »p-Methoxyphenyl- und »Methylenedioxyphenyl-oxy-acryl-säureester« aus Anisaldehyd bzw. Piperonal und Chlor-essigester zeigten jedoch, daß sich bei der Behandlung mit Ammoniak zwar in mäßiger Menge basische Produkte bildeten, daß hingegen die geringe Ausbeute an einheitlichen kristallisierenden Verbindungen zu einem weiteren Ausbau der Reaktion nicht einlud.

II. Ein Versuch, Carboxäthyl-glycinester mit aromatischen Aldehyden derart zu kondensieren, daß am Stickstoff carboxäthyl- lierte Oxy-amino-säuren entstehen:

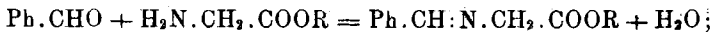


war ebenfalls erfolglos. Es stellte sich nämlich heraus, daß die beiden Körper sich unter Wasserspaltung und Bildung einer ungesättigten Säure verbinden:



ähnlich wie Hippursäure und Aldehyd bei Erlenmeyers Tyrosin-Synthese.

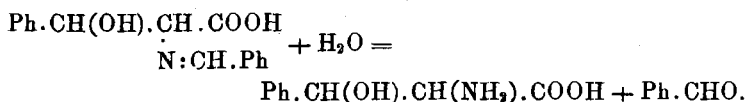
III. Der dritte Weg endlich, der für die Synthese von Phenylserinen eingeschlagen wurde, führte zum Ziel. Schon bei dem vorhergehenden Versuche wurde gefunden, daß sich aromatische Aldehyde in ätherischer Lösung unter dem Einfluß metallischen Natriums leicht mit Carboxäthyl-glykokollester kondensieren. Verwendet man statt des letzteren den Glykokollester selbst, so entstehen Derivate des Phenylserins, die sich leicht in die entsprechende Säure umwandeln lassen. Die Reaktion, welche sich hierbei abspielt, verläuft in zwei Phasen: Zuerst kondensiert sich der Aldehyd mit Glykokollester zu der Benzylidenverbindung:



dann tritt zwischen diesem und einem zweiten Molekül Aldehyd Aldol-Kondensation ein:



Hierbei wird die Estergruppe durch das bei der ersten Phase entstehende Alkali z. T. verseift unter Bildung des Natriumsalzes des Benzyliden-phenylserins. Aus diesem wird durch Säure unter Wasseraufnahme und Abspaltung von Aldehyd die Oxy-amino-säure in Freiheit gesetzt:



Bei Anwendung von aromatischen Oxy-aldehyden entsteht häufig sehr wenig Natriumsalz. Die Hauptmenge des Reaktionsprodukts bleibt als Ester in Äther gelöst. In diesem Falle bewirkt man die Verseifung der Benzyliden-imid-Gruppe am besten durch alkoholische Salzsäure.

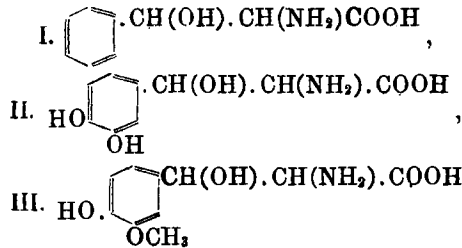
Der Vorteil obiger Anordnung vor der Erlenmeyerschen besteht darin, daß man anscheinend alle aromatischen Aldehyde zu dieser Reaktion heranziehen kann, wie aus der Versuchsreihe dieser Arbeit hervorgeht. Vor allem gelingt es nach dieser Methode auch leicht, Oxyphenyl-serine darzustellen, wenn man die Hydroxylgruppen der entsprechenden Oxyaldehyde vor der Salzbildung mit dem verwendeten Natrium schützt. Phenolate reagieren nämlich, wie auch Erlenmeyer <sup>1)</sup> fand, nicht mehr mit Glykokoll. Zwar kommen Alkylreste für diesen Zweck nicht in Betracht, da Phenol-äther bekanntlich sehr beständige Körper sind, die erst beim Erhitzen mit starken Säuren verseift werden, während andererseits unter diesen Bedingungen die Seitenkette des Phenyl-serins eine weitgehende Zersetzung erleidet, so wird z. B. *p*-Methoxyphenyl-serin schon bei mäßigem Erwärmen mit starker Salzsäure verharzt. Dagegen erwies sich die Carboxalkylgruppe, welche zuerst von E. Fischer <sup>2)</sup> bei der Kondensation von Oxy-carbonsäuren mit einander zum Schutze des Phenol-Hydroxyls angewandt wurde, als sehr geeignet, da sie sich schon durch gelinde Behandlung mit schwachem Alkali wieder abspalten läßt.

Das Dicarboxäthyl-dioxyphenyl-serin beansprucht bei dieser Verseifung allerdings noch eine besondere Maßnahme. Man operiert hier am zweckmäßigsten mit einer Wasserstoff-Atmosphäre, da die Dioxy-säure sich in alkalischer Lösung durch den Luftsauerstoff stark dunkel färbt und unliebsame Zersetzungen erleidet.

<sup>1)</sup> A. 337, 212.

<sup>2)</sup> B. 41, 2875 [1908].

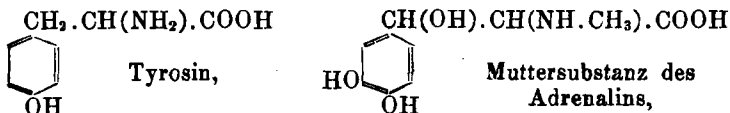
Nach der beschriebenen Methode wurden folgende Aryl-serine dargestellt: Phenyl-serin (I.), *p*-Oxy- und *p*-Methoxyphenyl-serin, 3,4-Dioxyphenyl-serin (II) und Vanillyl-serin (III).



Von diesen Körpern hat besonders das 3,4-Dioxyphenyl-serin wegen seiner nahen Beziehung zum Adrenalin erhöhtes Interesse, da durch Abspaltung von Kohlensäure aus jenem eine Base entsteht, die sich vom Adrenalin nur durch den Mindergehalt einer Methylgruppe am Stickstoff unterscheidet.

Der Vorgang der Kohlensäure-Abspaltung aus den Aminosäuren des Eiweißes auf physiologischem Wege ist oft beobachtet: Aus Glutaminsäure,  $\text{NH}_2 \cdot \text{CH}(\text{COOH}) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ , entsteht  $\gamma$ -Aminobuttersäure,  $\text{NH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ , aus Tyrosin (s. u.) das  $\beta$ -*p*-Oxyphenyl-äthylamin und aus *N*-Dimethyl-tyrosin,  $\text{OH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{COOH}) \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_2$ , das Hordenin,  $\text{OH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_2$ . Man nennt derartige physiologische Bruchstücke der Aminosäuren des Eiweißes nach einem Vorschlage von Ackermann, Kutscher und Engeland<sup>1)</sup> Aporrhegenen.

Über die Entstehung des Adrenalins, eines in den Nebennieren normalerweise vorkommenden Stoffes, ist man zurzeit nicht in der Lage, bestimmte Angaben zu machen. Doch ist es wahrscheinlich, daß es nach Art der vorerwähnten Verbindungen aus einer Aminosäure durch Kohlendioxid-Abspaltung hervorgeht. Diese Aminosäure sollte sich, wie man bisher glaubte, im Organismus aus dem Tyrosin bilden:



eine Annahme, die durch Beobachtungen über die Umwandlung des Tyrosins in keimenden Samen<sup>2)</sup> zunächst eine Stütze erhielt. Im ersten Keimungsstadium tritt das Tyrosin in größerer Menge auf; es wird jedoch durch die Tätigkeit eines Fermentes sehr bald in

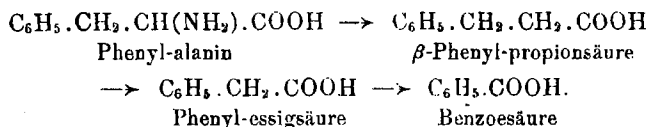
<sup>1)</sup> H. 69, 265 ff.    <sup>2)</sup> Bartel, Ber. Dtsch. Botan. Ges. 20, 454 [1902].

Homogentisinsäure,  $(OH)_2 \cdot {}^{2,5}C_6H_3 \cdot CH_2 \cdot COOH$ , übergeführt. Hierdurch ist der Beweis erbracht, daß im Organismus sehr wohl Dioxybenzol-Verbindungen aus Abkömmlingen des Phenols entstehen können, weshalb auch die Bildung der Muttersubstanz des Adrenalins und des Adrenalins selbst aus dem Tyrosin nicht unmöglich erscheinen konnte. Gegen diese Art der Entstehung spricht jedoch der Umstand, daß Tyrosin bei der Digestion mit Nebennierenbrei keine Zunahme der anfangs vorhandenen blutdrucksteigernden Wirkung verursachte<sup>1)</sup>.

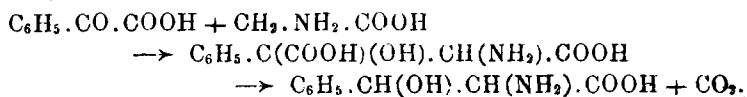
Aber auch folgende Überlegungen lassen obige Annahme als haltlos erscheinen: Abbau und Veränderungen von Aminosäuren und Aporrhegen im Organismus finden im allgemeinen derart statt, daß der stickstoff-haltige Komplex in erster Linie angegriffen und der Stickstoff eliminiert wird. Dies ist unter anderem auch für das Tyrosin durch zahlreiche Versuche bestätigt worden. Als Umwandlungsprodukte wurden stets stickstoff-freie Körper erhalten, wofür ja schon die Homogentisinsäure ein treffendes Beispiel lieferte.

Es ist somit festgestellt, daß die Seitenkette des Tyrosins nicht sehr widerstandsfähig ist, und daß sie besonders unter oxydativen Angriffen zu leiden hat. Untersucht man aber, welche Veränderungen das Tyrosin-Molekül erfahren muß, um zum Adrenalin zu werden, so sieht man, daß dazu hauptsächlich Oxydationsvorgänge erforderlich sind. Da solche aber, wie oben festgestellt wurde, die Seitenkette weitgehend zerstören, so erscheint es ausgeschlossen, daß sich die Bildung des Adrenalins in der angenommenen Weise vollzieht. Seiner Entstehung müssen andere Vorgänge zugrunde liegen.

Der Abbau der Seitenketten einer aromatischen Verbindung, z. B. des Phenyl-alanins, geschieht im Organismus stufenweise wie folgt:



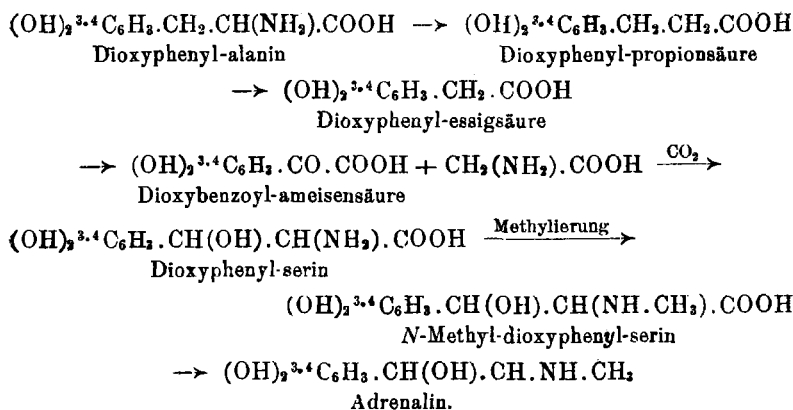
Als Glied zwischen der Phenyl-essigsäure und der Benzoesäure ist die Benzoyl-ameisensäure,  $C_6H_5 \cdot CO \cdot COOH$ , beobachtet worden. Diese kann dann auf dem in dieser Arbeit durchgeführten Wege mit dem reichlich zur Verfügung stehenden Glykokoll unter Bildung von Phenyl-serin in Reaktion treten



<sup>1)</sup> Journ. Physiol. 40, 275—278.

Erfolgt die Kohlensäure-Abspaltung vor der Reaktion, so entsteht Benzaldehyd und aus diesem und Glykokoll direkt das Phenyl-serin. Da, wie gelegentlich der Bildung der Homogentisinsäure erwähnt wurde, gleichzeitig auch oxydative Vorgänge den Benzolkern in Dioxyverbindungen überzuführen vermögen, so liegt der Weg zum 3.4-Dioxyphenyl-serin klar. Nimmt man mit Guggenheim<sup>1)</sup> das Dioxyphenyl-alanin,  $(\text{OH})_2^{3,4}\text{C}_6\text{H}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{NH}_2) \cdot \text{COOH}$ , als ständigen Baustein des tierischen Eiweißes an, wozu die Untersuchungen von Bloch<sup>2)</sup> eine Stütze bieten, so kann von der Annahme der Oxydation des Benzolkernes überhaupt Abstand genommen werden.

Die Synthese des Adrenalins im Tierkörper würde demnach nach folgendem Schema verlaufen:



Überdies ist die Vermutung nicht von der Hand zu weisen, daß das Dioxyphenyl-serin selbst ebenso ein Bestandteil gewisser Proteine ist, wie das Tryptophan, das Glykokoll und die anderen Aminosäuren, welche man als Bausteine der Eiweißstoffe erkannt hat. Daß jener Körper beim Abbau von Proteinen bisher noch nicht aufgefunden wurde, spricht nicht gegen diese Annahme. Denn einmal kann der Gehalt an dieser Säure sehr klein sein, und zweitens dürfte sie bei den gebräuchlichen Methoden des Eiweißabbaues und der Aufarbeitung des Aminosäure-Gemisches weitgehende Zersetzung erleiden. Denn durch starke Säuren wird das Dioxyphenyl-serin unter Abspaltung des Stickstoffes verändert und in alkalischer Lösung durch schnell einsetzende Oxydation zerstört, so daß es besonderer Methoden bedarf, um die Aminosäure aufzufinden.

<sup>1)</sup> H. 88, 276 [1913].    <sup>2)</sup> H. 98, 226.

## Versuche.

Kondensation von Anisaldehyd mit Chlor-essigester.  
(*p*-Methoxyphenyl-glycidsäureester, »*p*-Methoxyphenyl-

oxyacrylsäure-äthylester«),  $\text{CH}_3\text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH} \begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \end{array} \text{CH} \cdot \text{COOC}_2\text{H}_5$ .

Nach Claisen<sup>1)</sup> läßt sich Benzaldehyd und Chlor-essigester in ätherischer Lösung mittels Natriums zur Reaktion bringen unter Bildung von Phenyl-glycidsäureester; gleichzeitig entsteht durch Verseifung des Esters phenyl glycidsaures Natrium.

Diese Reaktion wurde zur Darstellung substituierter Phenyl-glycidsäuren verwendet: 20 g Anisaldehyd und 18 g Chlor-essigester werden in absolutem Äther gelöst und zu der durch eine Kältemischung gekühlten Lösung, die sich in einem Kolben mit Rückflußkühler befindet, 4,9 g Natrium in Drahtform gegeben. Auf Zusatz von einigen Tropfen Alkohol beginnt die Reaktion sehr bald und nimmt, falls nicht gut gekühlt wird, unter lebhafter Wärmeentwicklung einen stürmischen Verlauf an. Nach halbstündigem Stehen wird die Flüssigkeit von dem ausgeschiedenen Salz abgesaugt, dieses nochmals mit Äther aufgeschlämmt, trocken gesaugt und wiederholt mit Äther gewaschen. In den vereinigten ätherischen Filtraten befindet sich der Methoxyphenyl-glycidsäureester; das Salz besteht aus Chlornatrium und methoxyphenyl-glycidsaurem Natrium. Die Ätherlösung wird zur Entfernung geringer Mengen noch gelöster Salze mit Wasser gewaschen, und dann eingedunstet. Es hinterbleibt ein Öl, das im Vakuum (18 mm) bei 187—191° destilliert.

Die Prüfung auf Halogen ergab einen schwach positiven Befund, weshalb die Destillation noch einmal wiederholt wurde. Aber auch dadurch wurde das Chlor nicht ganz entfernt; doch zeigte eine Chlorbestimmung nach Carius, daß es sich nur um Spuren dieser Verunreinigung handelte.

0.1688 g Sbst.: 0.4050 g  $\text{CO}_2$ , 0.0971 g  $\text{H}_2\text{O}$ . — 0.1240 g Sbst.: 0.2966 g  $\text{CO}_2$ , 0.0757 g  $\text{H}_2\text{O}$ . — 0.1975 g Sbst.: 0.4722 g  $\text{CO}_2$ , 0.1241 g  $\text{H}_2\text{O}$ .

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_4$ . Ber. C 64.8,

H 6.03.

Gef. • 65.43, 65.23, 65.21, • 6.44, 6.83, 7.03.

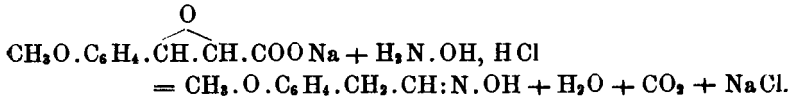
Aus der wäßrigen Lösung des Gemisches von Chlornatrium und methoxyphenyl-glycidsaurem Natrium wird durch Säuren die Methoxyphenyl-glycidsäure ausgefällt. Sie läßt sich jedoch nicht in reinem Zustande gewinnen, da sie leicht Kohlensäure abspaltet und verharzt. Gleichzeitig entsteht in geringer Menge *p*-Methoxyphenyl-acetaldehyd,  $\text{CH}_3\text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CHO}$ , wie aus dem angenehmen, blumenartigen Geruch zu schließen ist. Der Nachweis desselben gelingt leicht auf folgende Weise: *p*-Methoxyphenyl-acrylsäures

<sup>1)</sup> B. 38, 702 [1905].

Natrium wird in Wasser suspendiert, mit einem geringen Überschuß an Kaliumbitartrat versetzt und das Gemisch mit Wasserdampf destilliert. Man erhält ein milchiges Kondensat, das neben dem durch seinen Geruch auffallenden Aldehyd andere Stoffe enthält. Das Destillat wird ausgeäthert, der Äther verdunstet, der Rückstand in Alkohol gelöst und mit Hydroxylamin versetzt. Nach langem Stehen bildet sich das Oxim des *p*-Methoxyphenyl-acetaldehyds, das nach dem Umkrystallisieren aus verdünntem Alkohol bei 120° schmilzt.

Größere Mengen des Oxims gewinnt man durch direkte Einwirkung von Hydroxylamin-chlorhydrat auf das Salz der Glycidsäure auf folgendem Wege: *p*-Methoxyphenyl-glycidsaures Natrium wird in kaltem Wasser gelöst. Zu der filtrierten Lösung gibt man Hydroxylamin-chlorhydrat im Überschuß und erwärmt. Starke Kohlensäure-Entwicklung zeigt an, daß sich die Säure zersetzt. Nach halbstündigem Erwärmen läßt man erkalten und filtriert das in glänzenden Blättchen ausgeschiedene Oxim ab. Nach dem Umkrystallisieren aus verdünntem Alkohol schmilzt es bei 120°.

Der Vorgang spielt sich nach folgender Gleichung ab:



Kondensation von Piperonal mit Chlor-essigester.

»Methylenedioxyphenyl-oxyacrylsäureester«.

5 g Piperonal wurden in gleicher Weise wie Anisaldehyd mit 4.1 g chlor-essigsäuren Äthyls bei Gegenwart von 1 g Natrium in Reaktion gebracht. Auch hier entstehen Ester und Natriumsalz der Piperonyl-oxyacrylsäure nebeneinander. Der Ester stellt eine bei 205—210° (17 mm) siedende Flüssigkeit dar, ist aber kein einheitlicher Körper, obwohl die Analyse dafür spricht, sondern enthält als Beimischung eine bei 116—117° schmelzende Verbindung, die nicht näher untersucht ist.

0.1115 g Sbst.: 0.2501 g CO<sub>2</sub>, 0.0520 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>. Ber. C 60.99, H 5.12.

Gef. » 61.3, » 5.22.

{Methylen-dioxyphenyl}-acetaldehyd, CH<sub>2</sub> <  $\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} \end{array} \rangle \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CHO}$

Piperonyl-glycidsaures Natrium wird in Wasser gelöst, das klare Filtrat neutralisiert und mit Hydroxylamin-chlorhydrat auf dem Wasserbade erwärmt. Durch die Salzsäure des Hydroxylamin-chlor-



hydrates wird die Piperonyl-oxyacrylsäure in Freiheit gesetzt. Diese zerfällt in Kohlensäure und Homo-piperonal,  $\text{CH}_2 \left\langle \begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} \end{array} \right\rangle \text{C}_6\text{H}_5$ .

$\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH} \end{array} \cdot \text{CH} \cdot \text{COOH} = \text{CH}_2 \left\langle \begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} \end{array} \right\rangle \text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CHO} + \text{CO}_2$ , das sich mit dem Hydroxylamin zum Oxim, Schmp. 119–120°, verbindet.

*N*-Carboxäthyl-glycinester,  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OOC} \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOC}_2\text{H}_5$ .

Die Herstellung dieses Esters geschah nach E. Fischer und Leuchs<sup>1)</sup>: 15 g Glykokolläthylester-chlorhydrat werden in 53.5 ccm <sup>2n</sup>/<sub>1</sub>-Natronlauge gelöst, unter starker Kühlung und heftigem Schütteln nach und nach mit 11.7 g chlorkohlensauren Äthyls und darauf mit 5.7 g Natriumcarbonat versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die mit Natriumsulfat getrocknete ätherische Lösung wird eingedampft und der Rückstand im Vakuum destilliert. Bei 139–140° und 18 mm geht der Carboxäthyl-glycinester als gelbes Öl über.

Verbindung  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_4$ .

10.5 g Carboxäthyl-glycinester und 5.04 g Benzaldehyd wurden in ca. 100 ccm Äther gelöst und 1.5 g Natrium (etwas mehr als die berechnete Menge) allmählich zugegeben (Rückflußkühler-Eiskühlung); das Natrium umkleidet sich sehr bald mit einer gelben gelatinösen Masse, von der es ab und zu mechanisch befreit wird. Nach 24 Stunden ist alles Natrium verschwunden, ein gelbbrauner Niederschlag hat sich gesetzt, der sich noch vermehrt, wenn man zu der Flüssigkeit etwa das gleiche Volumen Äther gibt. Abfiltriert und mit Äther gewaschen, stellt er zunächst ein gelbliches, feinkristallinisches Pulver dar, das aber an der Luft bald zu einer braunen harzartigen Masse zu zerfließen beginnt. Zur Reinigung wird es in Alkohol gelöst und mit Äther wieder ausgefällt. Dieser Niederschlag wird nun in wenig Wasser gelöst und die Lösung mit 10-proz. Salzsäure angesäuert. Hierdurch wird ein Körper in Form weißer, seidenglänzender Blättchen gefällt, zuweilen jedoch als Öl, welches aber nach dem Impfen auch kristallisiert. Die Verbindung läßt sich aus Wasser umkristallisieren und ist löslich in Alkohol. Ausbeute 3.5 g. Schmp. 197–190° unter Bräunung und Gasentwicklung.

0.1723 g Sbst.: 0.3650 g  $\text{CO}_2$ , 0.0685 g  $\text{H}_2\text{O}$ . — 0.1728 g Sbst.: 0.3685 g  $\text{CO}_2$ , 0.0748 g  $\text{H}_2\text{O}$ . — 0.1502 g Sbst.: 8.3 ccm N (19°, 756.8 mm). — 0.1512 g Sbst.: 8 ccm (20.5°, 773.1 mm).

$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_4$ . Ber. C 57.94, H 4.39, N 6.76.

Gef. > 57.77, 57.73 > 4.45, 4.84 > 6.42, 6.27.

Darstellungsweise und Analyse der Verbindung weisen auf die Formel  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH} : \text{C} \begin{array}{l} \text{NH} \cdot \text{COOH} \\ \text{COOH} \end{array}$  hin; es müßte also ein Derivat der bisher nicht bekannten Stickstoffcarbonsäure vorliegen.

<sup>1)</sup> B. 36, 2106 [1903].

Ein Teil des Kondensationsproduktes wird nicht verseift und bleibt als Ester,  $C_6H_5.CH:C(COOC_2H_5).NH.COOC_2H_5$ , in Äther gelöst. Wenn man das ätherische Filtrat eindunstet, hinterbleibt ein in Wasser unlöslicher Rückstand. Dieser wird aus Methylalkohol umkrystallisiert und besteht nun aus feinen, weißen Nadeln. Schmp.  $106-107^\circ$  unter Bräunung und Gasentwicklung.

0.1620 g Sbst.: 7.9 ccm N ( $22^\circ$ , 754.5 mm).

$C_{14}H_{17}NO_4$ . Ber. N 5.32. Gef. N 5.6.

#### Phenyl-serin, $C_6H_5.CH(OH).CH(NH_2).COOH$ .

4 g Glykokollester (frisch bereitet) und 8 g Benzaldehyd werden in trockenem Äther gelöst und 2 g Natrium (ca.  $2\frac{1}{2}$  Mol.) in Drahtform zugegeben. Sehr bald entwickeln sich Gasblasen in der Flüssigkeit, während das Natrium sich mit einer braunen Kruste umgibt, von der es durch kräftiges Schütteln und mechanische Bearbeitung mit einem Glasstabe von Zeit zu Zeit befreit wird. Nach 24 Stdn. wird der entstandene gelbbraune Niederschlag abgesaugt, mit Äther gewaschen und im Vakuum getrocknet. Er besteht in der Hauptsache aus dem Natriumsalz des *N*-Benzyliden-phenylserins,  $C_6H_5.CH(OH).CH(COONa).N:CH.C_6H_5$ .

Nach dem Herauslesen unverbrauchten Natriums wird der Rückstand in wenig Wasser gelöst und die Lösung mit Essigsäure angesäuert. Dabei tritt infolge Ausscheidung von Benzaldehyd eine starke Trübung auf. Die Benzyliden-imid-Gruppe ist verseift und gleichzeitig hat sich die freie Oxy-amino-säure gebildet.

Nachdem die Lösung durch wiederholtes Ausschütteln mit Äther vom Aldehyd befreit ist, wird sie auf dem Wasserbade eingeeengt. Das Phenyl-serin krystallisiert nach dem Erkalten in schwach gelblich gefärbten Nadelchen, welche durch wiederholtes Umlösen aus Wasser fast weiß werden und dann bei  $192^\circ$  unter Zersetzung und Hinterlassung eines gelben Rückstandes schmelzen.

Erlenmeyer<sup>1)</sup> gibt für sein synthetisches Phenyl-serin den Schmp.  $193-194^\circ$  an, wobei er gleichfalls einen Rückstand beobachtet.

Zur Identifizierung der Verbindung wurden durch Erwärmen mit Benzoesäure- resp. Essigsäure-anhydrid die beiden von Erlenmeyer<sup>2)</sup> beschriebenen Azlactone dargestellt.

0.5 g Phenyl-serin wird mit einem Überschuß von Benzoesäure-anhydrid vorsichtig zusammengeschmolzen. Es tritt eine lebhafte Reaktion ein, wobei sich die Masse gelb färbt. Das Azlacton läßt sich aus dem Gemisch leicht isolieren und aus Alkohol in reinem Zustand gewinnen. Gelbe Nadeln vom

<sup>1)</sup> A. 284, 36.    <sup>2)</sup> A. 307, 84 und 337, 265.

Schmp. 164° (Erlenmeyer 165—166°). Auf gleiche Weise erhält man aus Phenylserin und Essigsäure-anhydrid das entsprechende Azlacton. Es kristallisiert aus Alkohol in hellgelben Nadeln vom Schmp. 148° (Erlenmeyer 146—147°). Die übrigen Eigenschaften der beiden Azlactone stimmten ebenfalls mit den von Erlenmeyer angegebenen überein.

*p*-Methoxyphenyl-serin,  $\text{CH}_3\text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}(\text{NH}_2) \cdot \text{COOH}$ .

9 g Glykokollester, frisch bereitet, und 23.6 g Anisaldehyd werden in trockenem Äther gelöst und 4 g Natrium (2 Mol.) in feinen Scheiben zugegeben. An dem Auftreten der Wasserstoffblasen und des braunen Überzugs auf dem Natrium erkennt man auch hier sehr bald den Beginn der Reaktion. Sie wird dadurch beschleunigt, daß man das Metall immer wieder bloßlegt. Nach 24 Stdn. wird der gelbbraune Niederschlag von der Flüssigkeit getrennt, mit Äther gewaschen, nach dem Heraussuchen unverbrauchten Natriums in wenig Wasser gelöst und mit Essigsäure bis zur sauren Reaktion versetzt. Die Lösung wird von abgeschiedenem Anisaldehyd durch Ausschütteln mit Äther befreit und auf dem Wasserbad zur Trockne eingedunstet. Der Rückstand wird wiederholt aus Wasser kristallisiert, wodurch man die Säure in weißen, krystallwasserhaltigen Nadeln erhält. Diese schmelzen nach dem Trocknen über Phosphorperoxyd bei 185—186° und erleiden beim Erhitzen mit starken Säuren Zersetzung.

0.1834 g Sbst.: 0.3847 g  $\text{CO}_2$ , 0.1010 g  $\text{H}_2\text{O}$ . — 0.1563 g Sbst.: 8.9 ccm N (17°, 756.3 mm). — 0.1947 g Sbst.: 10.6 ccm N (16°, 762.3 mm).

$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{N}$ . Ber. C 56.84, H 6.25, N 6.64.

Gef. » 57.21, » 6.16, » 6.67, 6.45.

*O*-Carboxäthyl-*p*-oxybenzaldehyd,

$\text{C}_2\text{H}_5\text{OOC} \cdot \text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CHO}$ .

26.8 g Oxy-benzaldehyd werden in 108.75 ccm Natronlauge gelöst und unter guter Kühlung und Umschütteln nach und nach mit 22.9 g chlorkohlensaurem Äthyl versetzt. Nach Beendigung der Reaktion wird die schwach saure Flüssigkeit mit Äther ausgeschüttelt; dieser wird mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, auf dem Wasserbade größtenteils abgedunstet und der Rest im Vakuum destilliert. Bei 170—172° (19 mm) gingen 32 g einer hellgelben Flüssigkeit über, die in der Kältemischung erstarrte. Schmp. 13° (Thermometer in der Flüssigkeit).

[*O*-Carboxäthyl-*p*-oxyphenyl]-serinester-Chlorhydrat,

$\text{C}_2\text{H}_5\text{OOC} \cdot \text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}(\text{NH}_2, \text{HCl}) \cdot \text{COOC}_2\text{H}_5$ .

20.9 g Carboxäthyl-oxybenzaldehyd und 5.5 g Glykokollester werden in trockenem Äther gelöst und 1.5 g Natrium in feinen Scheiben

zugegeben. Auch hier umgibt sich das Metall bald mit dem braunen Natriumsalz des Benzyliden-oxyphenylserins, von dem es öfter befreit werden muß, wenn die Reaktion im Gange bleiben soll. Die Menge des abgeschiedenen Salzes ist verhältnismäßig gering. Die Hauptmenge des Reaktionsproduktes bleibt als Ester im Äther gelöst. Alkoholische Salzsäure fällt aus dieser Lösung unter Regeneration von 1 Mol. Carboxäthyl-oxybenzaldehyd das Chlorhydrat des Oxy-amino-säureesters als gelbes Öl. Dieses krystallisiert aus seiner Lösung in Essigäther beim Abkühlen in weißen, feinen Nadelchen, welche sich aus Wasser umkrystallisieren lassen und in Alkohol, Äther und Essigäther schwer löslich sind. Schmp. 181°. Ausbeute 6 g, 37% der Theorie.

0.1529 g Subst. brauchten 4.56 ccm  $\frac{1}{10}$ -AgNO<sub>3</sub>.

C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>O<sub>6</sub>NCl Ber. Cl 10.62. Gef. Cl 10.59.

Den freien Ester erhält man aus seinem Chlorhydrat leicht, wenn man dieses in wäßriger Lösung mit Ammoniak behandelt. Er fällt dann sofort als weiße, krystallinische Masse aus, ist leicht löslich in Alkohol, schwer löslich in Äther und kaltem Wasser, leichter in heißem Wasser, läßt sich aus einem Gemisch von Alkohol und Äther umkrystallisieren, ebenso unzersetzt aus Wasser. Lange, prismatische Nadeln. Schmp. 124°.

0.1588 g Subst.: 6.7 ccm N (18°, 751.4 mm).

C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>O<sub>6</sub>N. Ber. N 4.71. Gef. N 4.89.

*p*-Oxyphenyl-serin, OH.C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.CH(OH).CH(NH<sub>2</sub>).COOH.

Das Oxyphenyl-serin läßt sich direkt aus dem Chlorhydrat des Carboxäthyl-oxyphenyl-serinesters darstellen. Natronlauge bewirkt nämlich außer der Abspaltung von HCl auch die Verseifung der Ester- und der Carboxäthyl-oxy-Gruppe.

1 g des Esters wird, in Wasser suspendiert, in der Kälte mit 13 ccm  $\frac{1}{1}$ -NaOH (4 Mol.) behandelt. Durch wiederholtes Schütteln bei Zimmertemperatur bringt man allmählich alles in Lösung. Darauf fügt man 9.8 ccm  $\frac{1}{1}$ -HCl (3 Mol.) hinzu und dunstet die Lösung im Vakuum über Schwefelsäure bei Zimmertemperatur ein. Der trockne Salzurückstand wird nach einander mit Äther, Alkohol und wenig Wasser extrahiert. Es bleibt dann eine schwere, krystallinische Substanz, das Oxyphenyl-serin, zurück, welche nochmals mit Wasser, Alkohol und Äther gewaschen wird. Es ist fast unlöslich in Alkohol und Äther, sehr schwer löslich in kaltem, etwas leichter in heißem Wasser, krystallisiert aus Wasser in kleinen Nadeln oder Blättchen, löst sich in Säuren und Alkalien und gibt mit Millons Reagens Rotfärbung. Im Schmelzrohr bei 190° Gelbfärbung, bei 212° Braun-

färbung (einzelne Partikelchen geschmolzen), bei 217° völlige Zersetzung unter Gasentwicklung und Dunkelfärbung.

0.1608 g Sbst.: 0.3230 g CO<sub>2</sub>, 0.0845 g H<sub>2</sub>O. — 0.1490 g Sbst.: 9 ccm N (21°, 763.8 mm).

C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>O<sub>4</sub>N. Ber. C 54.79, H 5.63, N 7.10.

Gef. » 54.77, » 5.88, » 7.05.

*O*<sup>4</sup>-Carboxäthyl-vanillin, (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> OOC. O)(CH<sub>2</sub> O)C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>.CHO,

läßt sich leichter als die entsprechenden Verbindungen der bisher verwendeten Oxy-aldehyde rein darstellen, da es fest ist und aus der Lösung des Vanillins in Natronlauge auf Zusatz des chlorkohlensauren Äthyls momentan ausfällt. Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Alkohol erhält man ein weißes Krystallmehl, welches sich schwer in kaltem, leicht in heißem Alkohol löst. Schmp. 71°. Auf 195° erhitzt, spaltet die Verbindung Kohlensäure ab, und es hinterbleibt der *O*<sup>3</sup>-Methyl-*O*<sup>4</sup>-äthyl-äther des Protocatechualdehyds,

(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> O)(CH<sub>2</sub> O)C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>.CHO.

Aus 33 g Vanillin, 25.5 g chlorkohlensauren Äthyls und 111 ccm  $\frac{1}{1}$ -n. Natronlauge wurden 39 g Carboxäthyl-vanillin gewonnen.

Vanillyl-serin, (OH)<sup>4</sup>(OCH<sub>3</sub>)<sup>3</sup>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>.CH(OH).CH(NH<sub>2</sub>).COOH.

39 g Carboxäthyl-vanillin und 8.9 g Glykokollester werden in trockenem Äther gelöst und die berechnete Menge (2 Mol.) Natrium in feinen Scheiben zugegeben. Das Metall überzieht sich mit einer gelben Kruste, bestehend aus Natriumsalz des Benzyliden-carboxäthyl-vanillyl-serins, die wiederholt entfernt wird. Nach zwei Tagen wird das ätherische Filtrat mit alkoholischer Salzsäure versetzt, wodurch ein weißer, pulveriger Niederschlag entsteht. Dieser ist ein Gemisch der Chlorhydrate des Glykokollesters und des gewünschten Carboxäthyl-vanillyl-serinesters. Er wird in Wasser gelöst und mit überschüssigem Alkali versetzt. Nach einer Stunde wird die Lösung mit Salzsäure genau neutralisiert und nach Zugabe von einigen Tropfen Essigsäure im Vakuum-Exsiccator eingedunstet. Der Rückstand wird wiederum mit Wasser aufgenommen. Aus der klaren Lösung krystallisiert nach einigem Stehen die Oxy-amino-säure (Vanillyl-serin) aus; feine, weiße Nadelchen, sehr schwer löslich in Wasser, Schmp. 195° unter Zersetzung.

0.1598 g Sbst.: 0.3104 g CO<sub>2</sub>, 0.0822 g H<sub>2</sub>O. — 0.1604 g Sbst.: 8.5 ccm N (21°, 752.5 mm).

C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>O<sub>5</sub>N. Ber. C 52.84, H 5.77, N 6.16.

Gef. » 52.97, » 5.76, » 6.09.

*O*<sup>3</sup>, *O*<sup>4</sup>-Dicarboxäthyl-protocatechualdehyd,  
 $(C_2H_5OOC.O)_2C_6H_3.CHO.$

27 g Protocatechualdehyd wurden in gleicher Weise wie der Monoxy-benzaldehyd durch 43 g chlorkohlensuren Äthyls bei Gegenwart von 189 ccm 2-n. Natronlauge carbäthoxyliert. Es wurden 39 g einer schweren, hellgelben Flüssigkeit erhalten, die im Vakuum bei 215—217° (13 mm) destillierte.

[*O*<sup>3</sup>, *O*<sup>4</sup>-Dicarboxäthyl-dioxyphenyl]-serinester-Chlorhydrat,  
 $(C_2H_5OOC.O)_2C_6H_3.CH(OH).CH(NH_2, HCl).COOC_2H_5.$

Der carbäthoxylierte Protocatechualdehyd (30 g) reagiert ebenso leicht wie die entsprechende Verbindung des Monoxy-benzaldehyds mit Glykokollester (5.5 g) bei Gegenwart von Natrium (2.5 g). Auch hier bleibt die Hauptmenge des Reaktionsproduktes als Ester im Äther gelöst. Das Natrium wird, damit es wirkungsfähig bleibt, von dem sich auf ihm abscheidenden gelben Überzuge (Natriumsalz des Benyliden-dicarboxäthyl-dioxyphenyl-serins) wiederholt befreit. Im übrigen ist dieser Niederschlag so gering, daß sich seine Aufarbeitung nicht lohnt.

Nachdem durch Zusatz einer größeren Menge Äther die Natriumverbindung möglichst ausgefällt war, wurde die klare, gelbe Lösung tropfenweise mit so viel alkoholischer Salzsäure versetzt, bis sich nichts mehr abschied. Die Abscheidung bestand aus einem dicken, gelben Öl, welches sich in Alkohol und Essigäther klar, in Wasser aber nur zum Teil auflöste. Die nicht allzu konzentrierte, salzsäurehaltige, wäßrige Lösung wurde durch wiederholtes Ausschütteln mit Äther geklärt und im Vakuum eingedunstet. Es hinterblieb jetzt ein farbloser Sirup, der wiederum mit Wasser verdünnt wurde. Als diese Lösung der freiwilligen Verdunstung überlassen wurde, krystallisierte eine Substanz aus, welche zur Reinigung mit Essigäther verrieben wurde. Sie stellte das Chlorhydrat des Dicarboxäthyl-dioxyphenyl-serin-esters dar. Die Verbindung ist leicht löslich in Wasser und heißem Alkohol, unlöslich in Äther und Essigäther. Aus Alkohol krystallisiert sie in feinen, zu Drusen vereinigten Nadelchen. Schmp. 151—152° unter lebhafter Gasentwicklung, welche wahrscheinlich von der Kohlensäure-Abspaltung der Carboxäthylgruppe herrührt.

0.2192 g Sbst.: 6.5 ccm N (20.3°, 769.3 mm). -- 0.2059 g Sbst. brauchten 4.85 ccm  $\frac{1}{10}$ -AgNO<sub>3</sub>-Lösung.

$C_{17}H_{24}O_4NCl.$  Ber. N 3.32, Cl 8.41.

Gef. • 3.49, • 8.30.

3.4-Dioxyphenyl-serin,  $(\text{OH})_2\text{C}_6\text{H}_3.\text{CH}(\text{OH}).\text{CH}(\text{NH}_2).\text{COOH}$ .

1 Mol. des salzsauren Dicarboxäthyl-dioxyphenyl-serin-äthylesters wurde in der Kälte mit 6 Mol.  $\frac{1}{10}$ -NaOH in einer Wasserstoff-Atmosphäre unter Zusatz von etwas Alkohol behandelt. Es entstand dabei eine halb feste Ausscheidung, die sich allmählich in der Flüssigkeit auflöste. Nach einer Stunde fügte man 5 Mol.  $\frac{1}{10}$ -HCl hinzu, wobei lebhaft Kohlensäure-Entwicklung eintrat. Die Flüssigkeit wurde dann im Vakuum-Exsiccator über Schwefelsäure eingedunstet; der hinterbleibende Rückstand wurde mit Alkohol ausgekocht und dann in heißem Wasser gelöst. Beim Erkalten schied sich das 3.4-Dioxyphenyl-serin in Form eines feinkörnigen Niederschlages ab.

Der Körper ist fast unlöslich in Alkohol und schwer löslich in Wasser. Schmp. 208—210° unter Zersetzung. In Wasser gelöst, gibt er mit Eisenchlorid Brenzcatechin-Reaktion.

0.1530 g Sbst.: 0.2818 g  $\text{CO}_2$ , 0.0736 g  $\text{H}_2\text{O}$ . — 0.1371 g Sbst.: 7.9 ccm N (21°, 758 mm).

$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_5\text{N}$ . Ber. C 50.68, H 5.20, N 6.57.

Gef. » 50.23, » 5.75, » 6.68.

## Kondensation von Propionaldehyd mit Glykokoll-ester.

Da es gelungen war, nach vorstehend beschriebenen Verfahren eine Anzahl aromatischer Aldehyde, und zwar auch solcher, die nach der Erlenmeyerschen Methode versagen, mit Glykokoll zu Phenylserinen zu kondensieren, wurde versucht, diese Reaktion auch auf aliphatische Aldehyde auszudehnen. Die hierbei entstehenden Verbindungen sind jedoch keine Oxy-amino-säuren. Vielmehr kondensiert sich 1 Mol. Aldehyd mit 2 Mol. Glykokollester derart, daß der Aldehyd-Sauerstoff mit den beiden Aminogruppen reagiert.

Aus Propionaldehyd und Glykokoll entsteht ein Körper der Konstitution  $\text{CH}_3.\text{CH}_2.\text{CH}(\text{NH}.\text{CH}_2.\text{COOH})_2$ .

6 g Glykokollester (1 Mol.) und 6.75 g Propionaldehyd (2 Mol.) wurden in trockenem Äther gelöst und 2.67 g Natrium in feinen Scheiben zugegeben. Das Natrium wurde allmählich ganz verbraucht und war zum Teil im Niederschlag, zum Teil in der Ätherlösung als organische Verbindung enthalten. Diese bildeten nach dem Waschen mit Alkohol ein trocknes, gelbes Pulver, das sich in Wasser mit brauner Farbe löste. Die stark alkalische Lösung wurde mit Salzsäure neutralisiert. Nach längerem Stehen der Lösung schied sich allmählich ein sehr feiner Niederschlag ab, der bei starker Vergrößerung unter dem Mikroskop krystallinische Struktur (Nadeln) erkennen ließ.

Der Körper ist sehr schwer löslich in heißem Wasser und scheidet sich beim Abkühlen der wäßrigen Lösung langsam ab. Ein Schmelzpunkt ließ sich nicht feststellen. Bei 220° Gelbfärbung, gegen 250° Zersetzung unter Gasentwicklung. Die Verbindung ist löslich in Alkalien und Säuren.

0.1192 g Sbst.: 14.6 ccm N (20°, 770 mm).

$C_7H_{14}O_4N_2$ . Ber. N 14.72. Gef. N 14.46.

**194. Karl W. Rosenmund und Erich Struck †:**  
**Das am Ringkohlenstoff gebundene Halogen und sein**  
**Ersatz durch andere Substituenten.**

**I. Mitteilung: Ersatz des Halogens durch die Carboxylgruppe.**

[Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Berlin.]

(Eingegangen am 26. Juni 1919.)

Mit Hilfe des Kupfer-katalytischen Verfahrens von Ullmann<sup>1)</sup> können Halogenverbindungen mit Aminen, Phenolen und Thio-phenolen<sup>2)</sup> umgesetzt werden, und die große Zahl der bisher erschienenen Patente beweist, welche mannigfaltige technische Anwendung diese Verfahren in speziellen Fällen gefunden haben. Es war nun naheliegend, die Ersatzfähigkeit aromatischen Halogens durch andere Substituenten zu untersuchen.

Es wurde zunächst die Aufgabe gestellt, statt der Amino- oder Phenolgruppe die Cyangruppe durch Ersatz des Halogens in den Kern einzuführen und so auf neuem und direktem Wege zu aromatischen Carbonsäuren zu gelangen. Die Versuche führten zu dem erhofften Ziel. In allen Fällen, ob negative oder gar positive oder auch keine weiteren Substituenten im Kern neben dem Halogen vorhanden, ob ein oder mehrere Halogenatome zu ersetzen waren, stets war es möglich, die der Halogenverbindung entsprechende Säure zu erhalten. Zu dem Zweck wurde die betreffende Halogenverbindung mit Kaliumcyanid in wäßriger oder alkoholisch-wäßriger Lösung im geschlossenen Rohr auf ca. 200° erhitzt, und zwar unter Beifügung von Kupfercyanür, welches sich leicht in Kaliumcyanid-haltigem Wasser auflöst. Primär entsteht dann das der Halogenverbindung entsprechende Nitril, welches jedoch sofort verseift wird, so daß nach Beendigung des Erhitzens gleich die fertige Säure vorliegt.

<sup>1)</sup> B. 34, 2174 [1901]; 36, 2381 [1903]; 37, 853 [1904].

<sup>2)</sup> B. 37, 4526 [1904].