

Zu 31. Alle Niederschläge sind sehr dick. In  $\frac{1}{10}$ -n. Lösung versagt die Fällungsreaktion mit Sr, Ca- und Mg-Salz, in  $\frac{1}{100}$ -n. Lösung auch die mit Mn-Salz.

Zu 32. In  $\frac{1}{10}$ -n. Lösung erscheint der Hg-Niederschlag zwar sofort, aber nur schwach. Der Co-Niederschlag und noch mehr der mit Ni erscheint erst nach längerem Reiben und nicht stark.

Zu 33. Mit Hilfe der Löslichkeit des Co-Salzes (event. auch des Mn- und Ni-Salzes) könnte eine Trennung von Säure 31 erzielt werden.

Zu 34. Der Mn-Niederschlag erscheint erst auffällig später als die anderen, am besten beim Reiben. Er ist dünner und krystallisiert.

Zu 40. Die Salze von Ba und Pb fallen sofort aus; die sehr starke Krystallisation der anderen Salze erfolgt in wenigen Augenblicken.

Zu 43. Die Reihenfolge der Auskrystallisation der Salze, soweit sie nicht augenblicklich ausfallen, ist: Ni, Co, Cu, Mn, Fe, Zn. Auch die Intensität der Niederschläge folgt obiger Reihe. Diese Salze sind durch fast weiße Farbe ausgezeichnet.

Zu 44. Die Niederschläge mit Mg, Zn, Fe, Mn, Ni, Co bilden dicke Gallerten, die ähnlich der hydratischen Kieselsäure sind. Sie werden in verd. Lösung des Na-Salzes erst nach einiger Zeit sichtbar.

Zu 48. Die Krystallisation erfolgt zuweilen erst beim Reiben, aber sehr reichlich.

Zu 50. Der Ba-Niederschlag ist sehr stark, der mit Sr schwächer, der mit Ca nur noch gering.

Zu 51 und 52. Die Na-Salze sind wenig löslich.

Zu 63. Das Sr-Salz krystallisiert schwächer als das Ca-Salz.

Zu 64. Das Sr-Salz krystallisiert später als das Ca-Salz, aber auch stark.

Zu 66. Nur schwache Krystallisation.

Zu 68. Das Ag-Salz krystallisiert zwar erst spät, aber ziemlich stark.

Bern, Anorgan. Laborat. d. Universität.

### 385. C. Mannich und Erich Ganz: Über $\beta$ -Amino-dicarbon-säuren und Amino-polycarbon-säuren<sup>1)</sup>.

[Aus d. Pharmazeut. Institut d. Universität Frankfurt a. M.]

(Eingegangen am 10. Oktober 1922.)

Im Gegensatz zu den wegen ihrer biologischen Bedeutung ausgiebig studierten  $\alpha$ -Amino-säuren ist die Klasse der  $\beta$ -Amino-säuren weit weniger gründlich bearbeitet worden.  $\beta$ -Amino-dicarbon-säuren und  $\beta$ -Amino-polycarbon-säuren der acyclischen Reihe sind bisher nur vereinzelt bekannt.

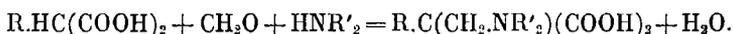
Eine  $\beta$ -Amino-dicarbon-säure, bei welcher der Stickstoff zu beiden Carboxylgruppen in  $\beta$ -Stellung steht, haben vor einiger Zeit C. Mannich und B. Kather<sup>2)</sup> dargestellt. Die Synthese

<sup>1)</sup> Auszug a. d. Dissertation von Erich Ganz, Frankfurt a. M. 1922.

<sup>2)</sup> B. 53, 1368 [1920].

dieser Verbindung erfolgte aus saurem isobornsteinsaurem Dimethylamin und Formaldehyd durch Stehenlassen bei tiefer Temperatur.

Diese Reaktion haben wir jetzt gründlicher studiert. Es hat sich dabei ergeben, daß die Synthese von  $\beta$ -Amino-dicarbonensäuren aus monosubstituierten Malonsäuren, Formaldehyd und Stickstoffbasen ganz allgemein gelingt, so daß die bisher nur in einem Vertreter bekannte Körperklasse nunmehr als leicht zugänglich betrachtet werden darf. Die Ausbeuten betragen in der Regel gegen 70%. Der Reaktionsverlauf vollzieht sich nach folgendem Schema:



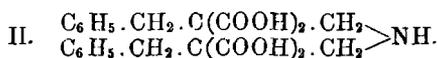
Von Stickstoffbasen sind natürlich nur solche anwendbar, die mindestens ein Wasserstoffatom am Stickstoff besitzen, d. h. sekundäre und primäre Amine, sowie das Ammoniak. Da diese  $\beta$ -Amino-säuren unter mildesten Bedingungen aus Formaldehyd, Ammoniak oder einfachsten Aminen und Malonsäuren entstehen (durch bloßes Stehenlassen der Komponenten in der Kälte), ist es möglich, daß sie in der Natur eine Rolle spielen, wenn vielleicht auch nur als Zwischenprodukte. Daß solche  $\beta$ -Amino-dicarbon-säuren bisher in der Natur nicht gefunden worden sind, besagt nichts; denn sie neigen derart zum Zerfall (unter Abspaltung von Kohlendioxyd und der basischen Gruppe), daß es unmöglich erscheint, aus irgendwelchen natürlichen Produkten sie unzersetzt abscheiden zu können.

Die Darstellung der  $\beta$ -Amino-dicarbon-säuren erfolgt allgemein in der Weise, daß man eine monosubstituierte Malonsäure zur Hälfte mit der betreffenden Stickstoffbase neutralisiert, Formaldehyd in berechneter Menge zugibt und in konzentriertester Lösung in Eis stehen läßt. In den meisten Fällen krystallisiert das Reaktionsprodukt nach einiger Zeit, die zwischen  $\frac{1}{2}$  Stde. und mehreren Tagen schwankt, aus. Sollte dies nicht der Fall sein, so muß man versuchen, durch Zusatz von Alkohol oder Aceton die entstandene Amino-säure zur Abscheidung zu bringen. Wenn es auch auf diese Art nicht gelingt, ein krystallinisches Produkt zu erhalten, so sind die Aussichten auf Gewinnung einer reinen Substanz gering; denn durch Abdampfen, Konzentrieren im Vakuum, Ausfällen in Gestalt unlöslicher Salze und folgende Zerlegung derselben wird es kaum je gelingen, einheitliche Substanzen zu fassen.

Welcher Substituent sich in der Malonsäure befindet, ist für den Verlauf der Reaktion ziemlich gleichgültig, soweit es sich

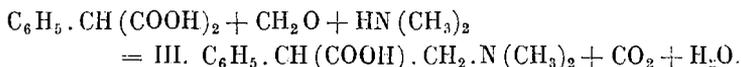
um aliphatische bzw. fett-aromatische Gruppen handelt; Phenyl-malonsäure reagiert anders. Es konnten Äthyl-, Allyl-, Benzyl-,  $\gamma$ -Phenyl-propyl- und Phenacyl-malonsäure mit ähnlichem Erfolge verwendet werden.

Von Basen eignen sich am besten sekundäre Amine für die Reaktion. Hier ist nur ein Wasserstoffatom vorhanden, welches die Kondensation einzugehen vermag. Verwendet wurden insbesondere Dimethylamin und Piperidin. Bei primären Aminen und Ammoniak kann der Reaktionsverlauf komplizierter werden, da hier mehrere Wasserstoffatome mit dem Formaldehyd zu reagieren vermögen. Benzyl-malonsäure gibt z. B. mit Ammoniak und Formaldehyd je nach den Versuchsbedingungen entweder die  $\beta$ -Amino-dicarbonsäure (I.) oder die  $\beta$ -Imino-tetracarbonsäure (II.). Es hängt von dem Mengenverhältnis der Aus-



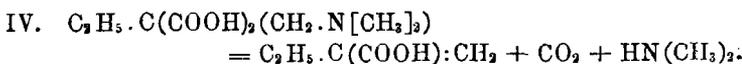
gangsstoffe und der Löslichkeit der Reaktionsprodukte ab, welche Substanz man erhält.

Wie erwähnt, nimmt die Reaktion bei Phenyl-malonsäure einen anderen Verlauf. Man erhält nicht eine Amino-dicarbonsäure, sondern unter Abspaltung von Kohlendioxyd eine  $\beta$ -Amino-mono-carbonsäure:

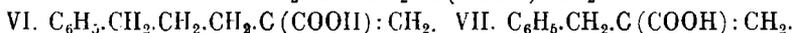


Offenbar ist die Belastung des einen Kohlenstoffatoms mit 3 negativen Gruppen (2 Carboxyl-, 1 Phenylgruppe) zu groß: eine Carboxylgruppe wird eliminiert.

Die  $\beta$ -Amino-dicarbonsäuren sind wenig beständig; sowohl in Lösung, als auch beim Aufbewahren in trockenem Zustand zersetzen sie sich allmählich. Als Spaltungsprodukte treten dabei regelmäßig einbasische  $\alpha, \beta$ -ungesättigte Säuren auf. Am besten gelingt die Spaltung durch Kochen in neutraler Lösung; die während der Reaktion alkalisch werdende Flüssigkeit wird durch Zusatz von Schwefelsäure dauernd schwach sauer gehalten. Die aus Äthyl-malonsäure, Formaldehyd und Dimethylamin erhaltene Amino-säure (IV.) zerfällt z. B. unter Bildung der schon bekannten  $\alpha$ -Äthyl-acrylsäure:



In ähnlicher Weise entstanden aus entsprechenden Aminosäuren die  $\alpha$ -Allyl-acrylsäure (V.), die  $\omega$ -Phenyl- $\alpha$ -methylen-*n*-valeriansäure (VI.) und die  $\alpha$ -Benzyl-acrylsäure (VII.):



Die entstehenden ungesättigten Säuren können stets als  $\alpha$ -substituierte Acrylsäuren aufgefaßt werden. Die Bildung erfolgt meist so glatt, daß die Methode als Darstellungsweise in Betracht kommt. In ähnlicher Weise liefert die aus Phenyl-malonsäure erhaltene  $\beta$ -Amino- $\alpha$ -phenyl-propionsäure (VIII.) beim Erhitzen in schwach sauer gehaltener Lösung Atropasäure:



Die ungesättigte Natur dieser aus den  $\beta$ -Amino-dicarbonsäuren leicht entstehenden Säuren ist an der  $\alpha$ -Benzyl-acrylsäure (VII.) durch Darstellung eines kristallisierten Dibromids noch besonders festgestellt worden. Ferner liefert sie bei vorsichtiger Oxydation mit Kaliumpermanganat neben Benzoesäure eine sauerstoff-reiche Säure, die als  $\alpha$ -Benzyl-glycerinsäure (IX.) aufzufassen ist.

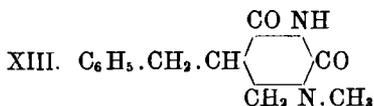
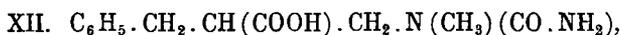
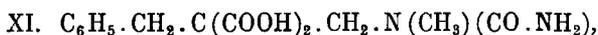
Es lag nahe, die Zersetzung der  $\beta$ -Amino-dicarbonsäuren so zu leiten, daß wohl Kohlensäure, nicht aber die basische Gruppe abgespalten würde; in diesem Falle hätten  $\beta$ -Amino-monocarbonsäuren entstehen sollen. Trotz vieler Mühe haben sich aber die Bedingungen nicht finden lassen, unter denen die Zersetzung diesen Verlauf nimmt. Stets trat der Stickstoff gleichzeitig mit aus.

Hingegen scheint der Abbau der Amino-dicarbonsäuren zu Amino-monocarbonsäuren über die Ester möglich zu sein. Die aus Benzyl-malonsäure, Formaldehyd und Piperidin entstandene Säure lieferte beim Verestern mit alkohol. Salzsäure das salzsaure Salz des Esters der Amino-monocarbonsäure; letzteres gab bei vorsichtiger Verseifung mit wäßriger Salzsäure sodann das salzsaure Salz der Amino-monocarbonsäure.

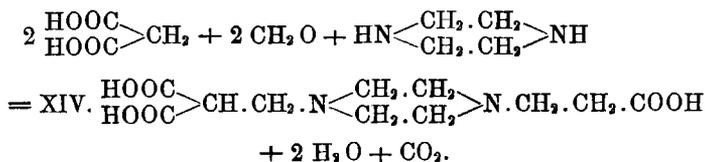
Diejenigen  $\beta$ -Amino-säuren, die ein primäres oder sekundäres Stickstoffatom enthalten, sind naturgemäß acylierbar. Bei der  $\alpha$ -Phenyl- $\beta$ -amino-propionsäure (VIII.) ist aus besonderen Gründen die Acylierung mit Phenyl-essigsäurechlorid vorgenommen worden. Das normale Acylierungsprodukt sollte nämlich mit wasserentziehenden Mitteln unter Ringschluß ein Benzyl-isochinolin-Derivat, d. h. das Skelett der Papaveringruppe ergeben. Leider verlief die Acylierung mit Phenyl-essigsäurechlorid nicht glatt; es bildete sich reichlich das Amid der Phenyl-essigsäure, woraus sich wieder ergibt, wie locker der Stickstoff in diesen Verbindungen sitzt.

Weiterhin lassen sich diejenigen  $\beta$ -Amino-dicarbonsäuren mit sekundärer Aminfunktion mittels salpetriger Säure in Nitroso-

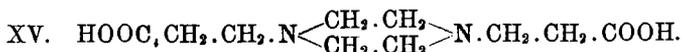
mine, mit Hilfe von Kaliumcyanat in Ureido-säuren überführen. Von letzteren aus läßt sich ein neuer Pyrimidin-Ringschluß ermöglichen. Die [Methylamino-methyl]-benzyl-malonsäure (X.) gibt mit Kaliumcyanat die Ureido-säure (XI.), welche beim Kochen in Xylol Kohlendioxyd abspaltet und in die einbasische  $\beta$ -[Methyl-ureido]- $\alpha$ -benzyl-propionsäure (XII.) übergeht. Beide Harnstoff-Derivate (XI. und XII.) lassen sich durch Erhitzen mit Essigsäure-anhydrid unter Ringschluß in dasselbe Pyrimidin-Derivat (XIII.) überführen, das strukturell dem natürlichen Thymidin verwandt ist.



Auch das Diamin Piperazin ist für die Synthese verwendbar. Und zwar reagiert 1 Mol. Piperazin mit 2 Mol. Formaldehyd und 2 Mol. Malonsäure derart, daß unter Verlust von Kohlendioxyd eine Tricarbonensäure (XIV.) entsteht:

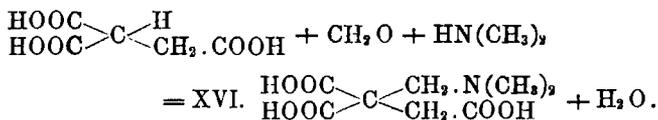


Diese spaltet beim Erwärmen Kohlendioxyd ab und geht in eine Dicarbonensäure (XV.), die Piperazin-*N,N'*-bis- $\beta$ -propionsäure, über:



Es ist beachtenswert, daß diese mit Piperazin erhaltenen Amino-säuren keine Neigung zeigen, eine ungesättigte Säure (in diesem Falle Acrylsäure) abzuspalten. Auch beim Schmelzen tritt dieser Zerfall nicht ein.

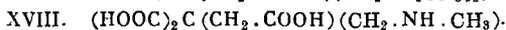
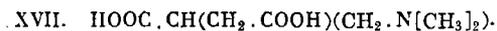
Ähnlich wie monoalkylierte Malonsäuren mit Formaldehyd und Stickstoffbasen  $\beta$ -Amino-dicarbonensäuren bilden, entsteht aus Äthan-tricarbonensäure, Formaldehyd und Dimethylamin eine Amino-tricarbonensäure (XVI.):



Beim Kochen ihrer wäßrigen Lösung zerfällt sie in Kohlendioxyd und die Amino-dicarbonssäure (XVII.) Die Amino-gruppe befindet sich zu dem einen Carboxyl in  $\beta$ -, zu dem anderen in  $\gamma$ -Stellung. Mit dieser abweichenden Konfiguration dürfte es zusammenhängen, daß diese Amino-dicarbonssäure den Stickstoff viel fester gebunden enthält, als die oben beschriebenen. Weder durch Kochen der Lösung, noch durch Schmelzen tritt Zerfall in Dimethylamin und eine ungesättigte Säure, als welche Itaconsäure zu erwarten wäre, ein. Erst als die basische Gruppe durch Anlagerung von Jodmethyl quartär gemacht worden war, erfolgte beim Kochen mit Kalilauge Abbau zu Trimethylamin und Itaconsäure.

Von besonderem Interesse versprach die Kondensation von Äthan-tetracarbonsäure<sup>1)</sup> (1 Mol.) mit Formaldehyd (2 Mol.) und Methylamin (1 Mol.) zu werden. Denn hier bestand die Möglichkeit, durch bloßes Stehenlassen einer Lösung dieser Komponenten zu *N*-Methyl-pyrrolidin-carbonsäuren zu gelangen. Indessen ist es nicht möglich gewesen, unter den Reaktionsprodukten einen Stoff aufzufinden, der als ein Pyrrolidin-Derivat angesprochen werden könnte.

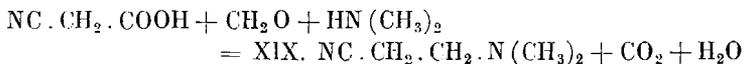
Der Grund für das Ausbleiben des Ringschlusses ist vermutlich der, daß die Äthan-tetracarbonsäure beim Zusammenbringen mit Methylamin und Formaldehyd katalytisch rasch in Kohlendioxyd und Äthan-tricarbonsäure zerlegt wird. Letztere besitzt aber nur noch ein Wasserstoffatom, das mit Formaldehyd leicht in Reaktion treten kann. In der Tat entwickelt eine Lösung von Äthan-tetracarbonsäure (1 Mol.), Formaldehyd (2 Mol.) und Methylamin (1 Mol.) selbst in einer Kältemischung dauernd Kohlensäure. Auch die Analysen des mit Alkohol ausgefallenen Reaktionsproduktes sprechen für ein Derivat der Äthan-tricarbonsäure, dem die Formel (XVIII.) zuzuschreiben wäre.



Ebensowenig ist es gelungen, aus Methylen-dimalonsäure,  $(\text{HOOC})_2\text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{COOH})_2$ , Formaldehyd und Methylamin zu *N*-Methyl-piperidin-Derivaten zu gelangen. Auch hier ist der Mißerfolg vermutlich darauf zurückzuführen, daß der Ansatz fortwährend Kohlendioxyd entwickelt, d. h. daß die Tetracarbonsäure in eine Tricarbonsäure übergeht. Letztere besitzt aber nur noch ein Wasserstoffatom von ähnlicher Beweglichkeit wie die der Malonsäure; für das Zustandekommen des Ringschlusses sind aber deren zwei erforderlich.

<sup>1)</sup> Über eine Darstellungsweise für Äthan-tetracarbonsäure berichten wir besonders; s. S. 3509.

Schließlich ist versucht worden, an Stelle von Malonsäuren die Cyan-essigsäure für eine ähnliche Synthese nutzbar zu machen. Beim Zusammenbringen molekularer Mengen von Cyan-essigsäure, Dimethylamin und Formaldehyd setzt lebhaftere Kohlensäure-Entwicklung ein, und der Formaldehyd verschwindet allmählich. Aus dem Reaktionsgemisch, das  $\beta$ -Dimethylaminopropionitril (XIX.) enthalten dürfte, konnte eine einheitliche



Substanz nicht abgeschieden werden. Der Verlauf des Prozesses ergibt sich aber daraus, daß nach dem Sättigen mit Chlorwasserstoff bei einer folgenden Wasserdampf-Destillation Acrylsäure übergeht: das Nitril ist zu  $\beta$ -Dimethylaminopropionsäure verseift worden, welche weiterhin in Dimethylamin und Acrylsäure zerfallen ist. Zu beachten ist, daß die Carboxylgruppe der Acrylsäure nicht die der Cyan-essigsäure ist, sondern aus der Cyangruppe entstanden ist.

### Beschreibung der Versuche.

[Dimethylamino-methyl]-äthyl-malonsäure (IV.).

Unter sorgfälliger Kühlung neutralisiert man 6.6 g Äthylmalonsäure (0.05 Mol.) mit einer 33-proz. Dimethylamin-Lösung. Man fügt nochmals 6.6 g Äthylmalonsäure hinzu und, wenn klare Lösung eingetreten ist, allmählich 10 ccm 33-proz. Formaldehyd-Lösung (0.1 Mol.). Man läßt in Eis stehen. Nach einiger Zeit beginnt leichte Kohlensäure-Entwicklung. Die am nächsten Tage ausgeschiedenen Krystalle werden aus verd. Alkohol umkrystallisiert. Ausbeute 13 g.

Die Substanz bildet Tafeln, die gegen  $101^\circ$  unter starkem Aufschäumen schmelzen. Sie ist in kaltem Wasser und absol. Alkohol schwer, in Äther kaum, in Aceton und Essigester nicht löslich. Beim Erhitzen der wäßrigen Lösung auf  $80^\circ$  tritt Kohlensäure-Abspaltung ein.

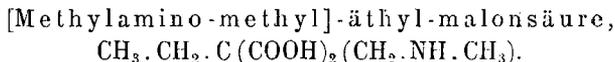
0.2070 g Sbst.: 0.3810 g  $\text{CO}_2$ , 0.1491 g  $\text{H}_2\text{O}$ . — 0.2100 g Sbst.: 13.1 ccm N ( $22^\circ$ , 766 mm).

$\text{C}_8\text{H}_{15}\text{O}_4\text{N}$ . Ber. C 50.79, H 7.99, N 7.40.  
Gef. » 50.6, » 8.1, » 7.2.

Die Verbindung war nicht dauernd haltbar; bei Hochsommer-Temperatur trat allmählich unter Aufschäumen Zersetzung ein, wobei sich eine durchdringend riechende Flüssigkeit bildete.

Abspaltung von  $\alpha$ -Äthyl-acrylsäure: Eine mit Natronlauge neutralisierte Lösung von 4 g Amino-säure in 20 ccm Wasser wird 2 Stdu.

unter Rückfluß erhitzt, wobei von Zeit zu Zeit die alkalisch-werdende Flüssigkeit mit Schwefelsäure neutralisiert wird. Dabei ist Kohlensäure-Abspaltung deutlich zu beobachten, Auftreten von Dimethylamin durch den Geruch wahrzunehmen. Schließlich setzt man Schwefelsäure bis zur kongosauren Reaktion zu und leitet Wasserdampf hindurch. Im Destillations-Rückstand läßt sich leicht Dimethylamin (durch das Pikrat vom Schmp. 156°) feststellen. Das Destillat wird mit *n*-Kalilauge (15 ccm) neutralisiert, eingedampft, der Rückstand mit Schwefelsäure angesäuert, und die  $\alpha$ -Äthyl-acrylsäure mit Äther ausgeschüttelt. Sie geht bei 179–180° als gelbliches Öl von ranzigem Geruch über. Ausbeute 1.4 g. Das in Blättchen kristallisierende Silbersalz enthielt 51.9% Ag (ber. 52.12%).



Die Verbindung wird aus Äthyl-malonsäure (0.45 Mol.), Methylamin und Formaldehyd (je 0.3 Mol.) dargestellt. Die nach 24-stündigem Stehen abgeschiedenen Krystalle werden zur Reinigung in *n*-Kalilauge gelöst, durch Zusatz der gleichen Menge *n*-Salzsäure wieder abgeschieden und mit Wasser ausgewaschen. Die Amino-säure schmilzt gegen 136° unter Aufschäumen. Sie ist in Wasser und Alkohol schwer löslich. Beim Kochen in neutral gehaltener Lösung zerfällt sie in  $\alpha$ -Äthyl-acrylsäure, Methylamin und Kohlensäure.

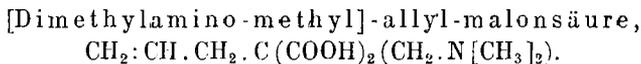
0.1682 g Sbst.: 0.2964 g  $\text{CO}_2$ , 0.1168 g  $\text{H}_2\text{O}$ . — 0.2214 g Sbst.: 15.4 ccm N (22°, 768 mm).

$\text{C}_7\text{H}_{13}\text{O}_4\text{N}$ . Ber. C 47.98, H 7.48, N 7.99.  
 Gef. » 48.1, » 7.8, » 8.1.

*N*-Benzoylverbindung: Sie läßt sich bei guter Kühlung nach Schotten-Baumann darstellen. Die Trennung von der beim Ansäuern mit ausfallenden Benzoesäure kann durch Äther erfolgen. Die Verbindung kristallisiert aus Alkohol in Tafeln, die bei 142° unter Aufschäumen schmelzen. Sie ist schwer löslich in Äther, unlöslich in Wasser.

0.1582 g Sbst.: 7.2 ccm N (21°, 766 mm).

$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{O}_5\text{N}$ . Ber. N 5.01. Gef. N 5.2.



Die Verbindung kristallisiert in kurzer Zeit aus, wenn man eine höchst konzentrierte Lösung von saurem allyl-malonsäurem Dimethylamin (1 Mol.) mit Formaldehyd (1 Mol.) versetzt. Durch Lösen in verd. Alkohol und Zusatz von Äther werden rhombische Tafeln erhalten. Ausbeute 90% d. Th. Die Amino-säure ist in Wasser leicht, in absol. Alkohol schwer löslich. Schmp. 85° unter Aufschäumen. Mit Platinchlorid entsteht ein schwer lösliches Doppelsalz. Bei Sommer-Temperatur zersetzt sich die Substanz binnen 2–3 Tagen.

0.1684 g Sbst.: 0.3302 g CO<sub>2</sub>, 0.1158 g H<sub>2</sub>O. — 0.1516 g Sbst.: 9.6 ccm N (20°, 760 mm).

C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>O<sub>4</sub>N. Ber. C 53.71, H 7.51, N 6.96.  
Gef. » 53.5, » 7.7, » 7.1.

Abspaltung von  $\alpha$ -Allyl-acrylsäure (V): Die Zerlegung läßt sich unter den gleichen Bedingungen ausführen, wie bei der Äthylverbindung geschildert. Die  $\alpha$ -Allyl-acrylsäure siedet unter 16 mm Druck bei 76–78°; bei gewöhnlichem Druck tritt teilweise Zersetzung ein. Die Säure ist eine farblose, stechend riechende Flüssigkeit. Sie gibt schwer lösliche Barium-, Blei- und Silbersalze. Zur Analyse gelangte das Silbersalz.

0.1842 g Sbst.: 0.2212 g CO<sub>2</sub>, 0.0540 g H<sub>2</sub>O. — 0.1698 g Sbst.: 0.0838 g Ag.  
C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>Ag. Ber. C 32.89, H 3.22, Ag 49.26.  
Gef. » 32.8, » 3.3, » 49.3.

[Dimethylamino-methyl]-[ $\gamma$ -phenyl-propyl]-malonsäure, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.CH<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>.C(COOH)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>.N[CH<sub>3</sub>]<sub>2</sub>).

3.3 g [ $\gamma$ -Phenyl-propyl]-malonsäure (0.015 Mol.) werden nach Neutralisation mit einer 50-proz. Dimethylamin-Lösung nochmals mit 3.3 g [ $\gamma$ -Phenyl-propyl]-malonsäure und nach vollständiger Lösung der Säure, mit 3 ccm 33-proz. Formaldehyd-Lösung (0.03 Mol.) allmählich versetzt. Beim Stehen in der Kältemischung findet nur sehr geringe Kohlensäure-Entwicklung statt. Die entstandenen Krystalle werden am nächsten Tage abgesaugt, in wenig verd. Alkohol gelöst und durch Zusatz von Aceton wieder ausgeschieden. Man erhält kleine, weiße Nadeln, in einer Ausbeute von 7.5 g. Die Amino-säure schmilzt gegen 115° unter Gasentwicklung. Sie ist leicht löslich in verd. Alkohol, schwer in Wasser, absol. Alkohol und Äther, unlöslich in Aceton.

0.1080 g Sbst.: 0.2546 g CO<sub>2</sub>, 0.0744 g H<sub>2</sub>O. — 0.1360 g Sbst.: 6.3 ccm N (21°, 764 mm).

C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>O<sub>4</sub>N. Ber. C 64.49, H 7.58, N 5.01.  
Gef. » 64.3, » 7.7, » 5.3.

Abspaltung von  $\omega$ -Phenyl- $\alpha$ -methyl-*n*-valeriansäure (VI): Die Zerlegung erfolgte durch 2-stündiges Kochen einer dauernd neutral gehaltenen wäßrigen Lösung. Das beim Ansäuern mit Schwefelsäure sich abscheidende Öl wurde in 50-proz. Alkohol gelöst. Aus dieser Lösung krystallisierte die neue Säure langsam heraus. Sie schmilzt rein bei 45° und ist in organischen Lösungsmitteln leicht, in Wasser schwer löslich. In Chloroform-Lösung entfärbt sie sofort 2 Atome Brom. Ausbeute 70% der Theorie.

0.2012 g Sbst.: 0.5576 g CO<sub>2</sub>, 0.1382 g H<sub>2</sub>O.  
C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>. Ber. C 75.75, H 7.42.  
Gef. » 75.6, » 7.7.

Das Silbersalz krystallisiert aus heißem Wasser in Blättchen.

0.1976 g Sbst.: 0.0722 g Ag.  
C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>Ag. Ber. Ag 36.32. Gef. Ag 36.5.

[Dimethylamino-methyl]-benzyl-malonsäure,  
 $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot C(COOH)_2(CH_2 \cdot N[CH_3]_2)$ .

Die Substanz krystallisiert nach kurzer Zeit in einer Ausbeute von 90% d.Th. aus, wenn man Benzyl-malonsäure, Dimethylamin und Formaldehyd in konz. Lösung in einer Kältemischung stehen läßt. Der Körper wird aus verd. Alkohol in Nadeln vom Schmp. 88° erhalten. Er ist schwer löslich in Wasser, unlöslich in absol. Alkohol. Geschmack schwach bitter. Bei Sommer-Temperatur zerfließt die Substanz in wenigen Tagen.

0.1474 g Sbst.: 0.3367 g CO<sub>2</sub>, 0.1146 g H<sub>2</sub>O. — 0.1444 g Sbst.: 7.1 ccm N (22°, 766 mm).

$C_{13}H_{17}O_4N$ . Ber. C 62.13, H 6.82, N 5.57.  
 Gef. » 63.3, » 6.7, » 5.7.

Abspaltung von  $\alpha$ -Benzyl-acrylsäure (VII.): Durch 3-stündiges Kochen in neutral gehaltener Lösung oder durch Schmelzen im Vakuum entsteht in sehr guter Ausbeute  $\alpha$ -Benzyl-acrylsäure. Diese Säure ist in Wasser fast unlöslich, leicht löslich in den üblichen organischen Lösungsmitteln. Schmp. 68°.

0.1198 g Sbst.: 0.3244 g CO<sub>2</sub>, 0.0662 g H<sub>2</sub>O.

$C_{10}H_{10}O_2$ . Ber. C 74.04, H 6.21.  
 Gef. » 73.9, » 6.2.

Sie entfärbt sofort alkalische Permanganat-Lösung und gibt in Chloroform-Lösung, wenn auch langsam, ein aus Chloroform in Nadeln vom Schmp. 145° krystallisierendes Dibromid  $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CBr(COOH) \cdot CH_2Br$ .

0.1580 g Sbst.: 0.1638 g AgBr.

$C_{10}H_{10}O_2Br_2$ . Ber. Br 49.64. Gef. Br 49.7.

Oxydation der  $\alpha$ -Benzyl-acrylsäure zu  $\alpha$ -Benzyl-glycerinsäure (IX.): Eine mit Natronlauge schwach alkalisch gemachte Lösung von 4 g  $\alpha$ -Benzyl-acrylsäure in 50 ccm Wasser wird bei 0° unter Turbinieren langsam mit einer 1/2-proz. Lösung von 5 g Kaliumpermanganat oxydiert. Nach Versetzen mit 15 ccm Alkohol wird schließlich schwach erwärmt und der Mangan-Schlamm abgesaugt. Das nach Benzaldehyd riechende Filtrat wird mit Eisessig neutralisiert, im Vakuum auf etwa 75 ccm eingeeengt und mit konz. Bleiacetat-Lösung versetzt. Das ausfallende Bleisalz wird mit Schwefelwasserstoff zerlegt, das Filtrat vom Bleisulfid auf 20 ccm im Vakuum eingeeengt. Nach längerem Stehen scheiden sich reichlich Krystalle von  $\alpha$ -Benzyl-glycerinsäure aus. Ausbeute 1.8 g. Die Säure krystallisiert aus Chloroform in Prismen. Sie ist leicht löslich in Wasser, Aceton und Alkohol. Schmp. 127°.

0.1439 g Sbst.: 0.3214 g CO<sub>2</sub>, 0.0798 g H<sub>2</sub>O.

$C_{10}H_{12}O_4$ . Ber. C 61.20, H 6.17.  
 Gef. » 60.9, » 6.2.

[Piperidino-methyl]-benzyl-malonsäure,  
 $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot C(COOH)_2(CH_2 \cdot N C_5H_{10})$ .

Die Substanz scheidet sich über Nacht ab (85%), wenn man eine konz. Lösung von saurem benzyl-malonsaurem Pi-

peridin (1 Mol.) mit Formaldehyd (1 Mol.) in Eis stehen läßt. Die in Wasser und Alkohol schwer lösliche Krystallmasse löst man in *n*-Kalilauge auf, fällt durch die gleiche Menge *n*-Salzsäure wieder aus und wäscht mit Wasser nach. Die Verbindung zersetzt sich gegen 121°, schmeckt bitter und gibt schwer lösliche Pb- und Ba-Salze. Sie zerfällt leicht unter Abspaltung von  $\alpha$ -Benzyl-acrylsäure.

0.1692 g Sbst.: 0.4092 g CO<sub>2</sub>, 0.1126 g H<sub>2</sub>O. — 0.1866 g Sbst.: 7.9 ccm N (21°, 754 mm).

C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>O<sub>4</sub>N. Ber. C 65.95, H 7.27, N 4.81.  
Gef. » 65.9, » 7.4, » 4.8.

Veresterung: 5 g blieben mit 80 ccm 5-proz. absolut-alkoholischer Salzsäure 4 Tage stehen. Nach dem Verdunsten des Alkohols wurde der hinterbliebene zähe Sirup im Vakuum-Exsiccator getrocknet, wobei starke Schaumbildung eintrat (Kohlensäure-Abgabe). Alsdann wurde mit Natronlauge zersetzt, ausgeäthert und in den Äther Chlorwasserstoff geleitet. Beim Verdunsten des Äthers blieben 3.7 g Krystalle zurück, die aus verd. Alkohol in Tafeln erhalten wurden. Schmp. 185°.

0.2342 g Sbst.: 0.5598 g CO<sub>2</sub>, 0.1764 g H<sub>2</sub>O. — 0.1370 g Sbst.: 5.5 ccm N (20°, 756 mm). — 0.1608 g Sbst.: 0.0750 g Ag Cl.

C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>N Cl. Ber. C 65.46, H 8.40, N 4.49, Cl 11.37.  
Gef. » 65.2, » 8.4, » 4.6, » 11.5.

Aus der Analyse ergibt sich, daß nicht der Ester einer Dicarbonsäure, sondern einer Monocarbonsäure vorliegt. Es ist mithin im Laufe des Arbeitsganges eine Carboxylgruppe als Kohlendioxyd abgespalten worden. Die Substanz erweist sich daher als das salzsaure Salz des Esters der  $\alpha$ -Benzyl- $\beta$ -piperidino-propionsäure, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.CH<sub>2</sub>.CH(COO<sub>2</sub>H<sub>3</sub>).CH<sub>2</sub>.N C<sub>3</sub>H<sub>10</sub>.

Verseifung des Esters: 1.4 g blieben mit 5 ccm konz. Salzsäure 2 Tage stehen. Der beim Eindunsten im Exsiccator verbleibende gelbe Sirup wurde in möglichst wenig verd. Alkohol gelöst und Äther bis zur starken Trübung zugesetzt. Allmählich schieden sich 0.75 g Täfelchen vom Schmp. 146° aus. Das salzsaure Salz der  $\alpha$ -Benzyl- $\beta$ -piperidino-propionsäure ist in Wasser sehr leicht, in absol. Alkohol schwer löslich.

0.1288 g Sbst.: 0.2988 g CO<sub>2</sub>, 0.0908 g H<sub>2</sub>O. — 0.1232 g Sbst.: 5.3 ccm N (21°, 755 mm). — 0.1292 g Sbst.: 0.0660 g Ag Cl.

C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>N Cl. Ber. C 63.47, H 7.82, N 4.93, Cl 12.50.  
Gef. » 63.3, » 7.9, » 4.9, » 12.6.

[Methylamino-methyl]-benzyl-malonsäure,  
C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.CH<sub>2</sub>.C(COOH)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>.NH.CH<sub>3</sub>).

Die Substanz entsteht in sehr guter Ausbeute, wenn man molekulare Mengen von saurem benzyl-malonsaurem Methylamin und Formaldehyd bei 0° über Nacht in konz. Lösung stehen läßt. Das Umkrystallisieren des Rohproduktes erfolgt durch

Auflösen in verd. Alkohol und Versetzen mit Äther. Die Säure bildet kleine Nadeln, die gegen  $150^{\circ}$  unter Aufschäumen schmelzen. Beim Kochen in annähernd neutraler Lösung spaltet sie fast quantitativ  $\alpha$ -Benzyl-acrylsäure ab.

0.1644 g Sbst.: 0.3656 g  $\text{CO}_2$ , 0.0974 g  $\text{H}_2\text{O}$ . — 0.1366 g Sbst.: 7.2 ccm N ( $23^{\circ}$ , 765 mm).

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{N}$ . Ber. C 60.74, H 6.37, N 5.90.  
Gef. » 60.7, » 6.6, » 6.1.

*N*-Benzoylverbindung: Sie entsteht leicht beim Schütteln mit Natronlauge und Benzoylchlorid. Das beim Ansäuern ausfallende Rohprodukt wird durch Ausziehen mit Äther von Benzoesäure befreit und dann aus verd. Alkohol umkrystallisiert. Schmp. gegen  $138^{\circ}$  unter Aufschäumen.

0.1430 g Sbst.: 5.4 ccm N ( $24^{\circ}$ , 766 mm).

$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}$ . Ber. N 4.15. Gef. N 4.2.

Nitrosamin: Eine Lösung von 3 g [Methylamino-methyl]-benzyl-malonsäure in 20 ccm verd. Salzsäure wird bei  $0^{\circ}$  tropfenweise mit einer Lösung von 1.5 g Natriumnitrit in 10 ccm Wasser versetzt. Es scheidet sich an der Oberfläche ein Öl ab, das allmählich krystallisiert. Aus verd. Alkohol erhält man Tafeln, die gegen  $122^{\circ}$  unter Aufschäumen schmelzen. Ausbeute 2.3 g. Die Substanz ist in Alkohol, Aceton, Äther, Chloroform und Benzol löslich. Eine Reduktion der Nitrosogruppe mit Palladium und Wasserstoff gelang nicht.

0.1464 g Sbst.: 0.2898 g  $\text{CO}_2$ , 0.0696 g  $\text{H}_2\text{O}$ . — 0.1652 g Sbst.: 11.9 ccm N ( $18^{\circ}$ , 764 mm).

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{N}_2$ . Ber. C 51.12, H 5.30, N 10.53.  
Gef. » 51.0, » 5.3, » 10.5.

#### [Methylureido-methyl]-benzyl-malonsäure (XI).

12 g [Methylamino-methyl]-benzyl-malonsäure werden unter Kühlung mit verd. Natronlauge neutralisiert. Alsdann gibt man nochmals die gleiche Menge Natronlauge und 6 g Kaliumcyanat hinzu. Nach 2 Tagen wird im Vakuum zur Trockne eingedunstet, der Rückstand gepulvert und mit verd. Schwefelsäure bis zur kongosauren Reaktion versetzt. Der anfangs schleimige Niederschlag wird nach 24 Stdn. gesammelt, durch Lösen in Alkohol und Versetzen mit Wasser umkrystallisiert. Ausbeute 10.2 g. Die Substanz bildet kleine Tafeln, die gegen  $98^{\circ}$  unter Gasentwicklung schmelzen. Sie ist leicht löslich in Alkohol, schwer löslich in Wasser und Aceton. Geschmack bitter.

0.1252 g Sbst.: 0.2550 g  $\text{CO}_2$ , 0.0654 g  $\text{H}_2\text{O}$ . — 0.1294 g Sbst.: 11.6 ccm N ( $21^{\circ}$ , 752 mm).

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}_2$ . Ber. C 55.69, H 5.75, N 9.99.  
Gef. » 55.6, » 5.8, » 10.0.

$\beta$ -[Methyl-ureido]- $\alpha$ -benzyl-propionsäure (XII).

Man kocht die vorstehend beschriebene Ureido-dicarbonensäure mit der 7-fachen Menge Xylol 1 Stde. unter Rückfluß. Anfangs ist deutliche Kohlensäure-Entwicklung zu beobachten. Beim Abkühlen scheidet sich die neue Substanz in einer Ausbeute von 70% d. Th. ab. Aus siedendem Benzol kann sie umkrystallisiert werden. Sie ist in Alkohol, Aceton und Äther leicht löslich, in kaltem Wasser fast unlöslich. Geschmack schwach bitter.

0.1732 g Sbst.: 0.3858 g CO<sub>2</sub>, 0.1102 g H<sub>2</sub>O. — 0.1476 g Sbst.: 14.9 ccm N (18°, 765 mm).

C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>. Ber. C 60.99, H 6.83, N 11.86.  
Gef. » 60.8, » 7.1, » 11.8.

1-Methyl-5-benzyl-2,4-diox $\alpha$ -hexahydro-pyrimidin (XIII).

Man kocht 3 g  $\beta$ -[Methyl-ureido]- $\alpha$ -benzyl-propionsäure mit 20 ccm Essigsäure-anhydrid 2 Stdn. und dampft sodann auf dem Wasserbade zum Sirup. Diesen löst man in wenig Alkohol und gießt in Wasser. Es scheidet sich eine feste Substanz ab, die mehrmals aus heißem Benzol umkrystallisiert wird. Ausbeute 1.8 g. Die Substanz bildet kleine Nadeln vom Schmp. 78°. Sie ist in Wasser und Äther schwer, in Alkohol leicht löslich.

0.1462 g Sbst.: 0.3526 g CO<sub>2</sub>, 0.0852 g H<sub>2</sub>O. — 0.1296 g Sbst.: 14.4 ccm N (19°, 756 mm).

C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>. Ber. C 66.03, H 6.46, N 12.81.  
Gef. » 65.8, » 6.5, » 12.8.

[Allylamino-methyl]-benzyl-malonsäure,  
C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.CH<sub>2</sub>.C(COOH)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>.NH.CH<sub>2</sub>.CH:CH<sub>2</sub>).

Die Substanz entsteht in guter Ausbeute aus einer eisgekühlten konz. Lösung von saurem benzyl-malonsaurem Allylamin (1 Mol.) und Formaldehyd (1 Mol.). Die nach 24-stündigem Stehen ausgeschiedene Krystallmasse wird zur Reinigung aus verd. Alkohol unter Zusatz von Äther umkrystallisiert.

Die Amino-säure bildet Nadeln vom Schmp. 138° unter Aufschäumen. Sie ist schwer löslich in Wasser und absol. Alkohol, dagegen löslich in verd. Alkohol. Pb- und Ba-Salz sind schwer löslich. Beim Kochen in neutral gehaltener Lösung liefert sie  $\alpha$ -Benzyl-acrylsäure.

0.2030 g Sbst.: 0.4732 g CO<sub>2</sub>, 0.1202 g H<sub>2</sub>O. — 0.1904 g Sbst.: 8.9 ccm N (20°, 754 mm).

C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>O<sub>4</sub>N. Ber. C 63.85, H 6.51, N 5.32.  
Gef. » 63.6, » 6.6, » 5.3.

[Bis-( $\gamma$ -phenyl-propyl)-amin]- $\beta, \beta, \beta', \beta'$ -tetracarbonsäure (Imino-bis-[methyl-benzyl-malonsäure]) (II.).

1 g Benzyl-malonsäure (0.005 Mol.) wurde unter Kühlung mit konz. Ammoniak neutralisiert. Der Lösung wurden sodann nochmals 5 g Benzyl-malonsäure (0.025 Mol.) und 3 ccm Wasser zugefügt. Als vollständige Lösung eingetreten war, erfolgte Zusatz von 3 ccm 33-proz. Formaldehyd (0.03 Mol.). Nach 2-tägigem Stehen bei 0° war ein dichter Krystallbrei ausgeschieden. Durch Lösen in verd. Alkohol und Versetzen mit absol. Alkohol wurden kleine Tafeln erhalten, die bei 107° unter Zersetzung schmolzen. Ausbeute 3.4 g. Die Substanz war schwer in Wasser, kaum in absol. Alkohol löslich, sie löste sich aber in verd. Alkohol. Geschmack schwach bitter. Bei längerem Kochen in neutral gehaltener Lösung erfolgte Zerfall in Kohlendioxyd, Ammoniak und  $\alpha$ -Benzyl-acrylsäure.

0.1346 g Sbst.: 0.3032 g CO<sub>2</sub>, 0.0654 g H<sub>2</sub>O. — 0.1862 g Sbst.: 5.3 ccm N (21°, 768 mm).

C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>O<sub>3</sub>N. Ber. C 61.52, H 5.40, N 3.26.  
Gef. » 61.4, » 5.4, » 3.3.

[Amino-methyl]-benzyl-malonsäure,  
C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.CH<sub>2</sub>.C(COOH)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>.NH<sub>2</sub>).

4.85 g Benzyl-malonsäure (0.025 Mol.) wurden unter Kühlung mit konz. Ammoniak neutralisiert. Darauf erfolgte Zusatz von nochmals 4.85 g Benzyl-malonsäure und 5 ccm 33-proz. Formaldehyd (0.05 Mol.). Beim Stehen in einer Kältemischung war am nächsten Tag eine Substanz in schimmernden Blättchen auskrystallisiert. Sie wurde in verd. Alkohol gelöst und durch Zusatz von Äther wieder ausgeschieden. Ausbeute 7.2 g. Der Körper schmolz unter Aufschäumen gegen 148° und war sehr leicht löslich in Wasser, schwer löslich in absol. Alkohol, Äther und Aceton. Beim Kochen erfolgte Abspaltung von Kohlensäure und Ammoniak, als fassbares Produkt blieb  $\alpha$ -Benzyl-acrylsäure zurück.

0.1346 g Sbst.: 0.2914 g CO<sub>2</sub>, 0.0716 g H<sub>2</sub>O. — 0.1262 g Sbst.: 7.2 ccm N (21°, 753 mm).

C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>O<sub>4</sub>N. Ber. C 59.18, H 5.87, N 6.28.  
Gef. » 59.1, » 5.9, » 6.4.

$\alpha$ -Phenyl- $\beta$ -dimethylamino-propionsäure,  
C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.CH(COOH).CH<sub>2</sub>.N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

Man neutralisiert 2.7 g Phenyl-malonsäure (0.015 Mol.) mit 50-proz. Dimethylamin-Lösung, fügt unter Kühlung noch-

mals die gleiche Menge Phenyl-malonsäure und weiterhin 3 ccm 33-proz. Formaldehyd (0.03 Mol.) zu. Nach 1-stündigem Stehen in Eis beginnt lebhaft Kohlensäure-Entwicklung. Nach 2 Tagen werden die ausgeschiedenen Krystalle gesammelt, in 70-proz. Alkohol gelöst und durch Zusatz von Äther langsam wieder ausgeschieden. Man erhält 3.5 g Nadeln, die bei 143° schmelzen. Die Verbindung ist leicht löslich in Wasser, fast unlöslich in Äther und absol. Alkohol. Die wäßrige Lösung reagiert schwach sauer.

0.1572 g Sbst.: 0.3926 g CO<sub>2</sub>, 0.1140 g H<sub>2</sub>O. — 0.1190 g Sbst.: 8 ccm N (22°, 753 mm).

C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub>N. Ber. C 68.36, H 7.82, N 7.25.

Gef. » 68.1, » 8.1, » 7.5.

Abspaltung von Atropasäure: Man kocht 2 Stdn. in neutral gehaltener Lösung und säuert dann mit Schwefelsäure an. Es krystallisiert Atropasäure vom Schmp. 106° aus. Der Schmp. des Dibromids wurde, in Übereinstimmung mit der Literatur, bei 115–116° gefunden.

$\alpha$ -Phenyl- $\beta$ -amino-propionsäure,

C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.CH(COOH).CH<sub>2</sub>.NH<sub>2</sub>.

Unter Kühlung wurden 1.8 g Phenyl-malonsäure (0.01 Mol.) mit konz. Ammoniak bis zur schwach alkalischen Reaktion versetzt, nochmals 1.8 g Phenyl-malonsäure und 2 ccm 33-proz. Formaldehyd zugegeben. Trotz Stehen in Eis war andauernd Kohlensäure-Entwicklung im Gange. Nach 3 Tagen hatte sich ein zähes Öl abgesetzt, das nicht zum Krystallisieren gebracht werden konnte. Man fügte nun Salzsäure bis zur beginnenden kongosauren Reaktion hinzu. Nach 4 Tagen erstarrte das Öl. Die Masse wurde durch Lösen in verd. Alkohol und Zufügen von Äther umkrystallisiert. Ausbeute 2.1 g. Die Substanz erwies sich als ein salzsaures Salz. Sie schmolz bei 185° und löste sich leicht in verd. Alkohol, mäßig in Wasser, schwer in absol. Alkohol. Beim Kochen in neutraler Lösung lieferte sie Atropasäure.

0.1512 g Sbst.: 0.2956 g CO<sub>2</sub>, 0.0846 g H<sub>2</sub>O. — 0.1300 g Sbst.: 7.8 ccm N (21°, 760 mm). — 0.1978 g Sbst.: 0.1416 g Ag Cl.

C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>NCl. Ber. C 53.59, H 6.00, N 6.96, Cl 17.59.

Gef. » 53.3, » 6.2, » 6.9, » 17.7.

Acylierung mit Phenyl-essigsäurechlorid: Sie erfolgte nach der von E. Fischer<sup>1)</sup> für die Benzoylierung von Aminosäuren angegebenen Vorschrift. In der Hauptsache bildete sich jedoch das Amid der Phenyl-essigsäure. Das normale Acylierungsprodukt, die  $\beta$ -[Phenylacetyl-amino]- $\alpha$ -phenyl-propionsäure, entstand nur in geringer Ausbeute. Es bildet kleine Nadeln (aus verd. Alkohol) vom Schmp. 185°. Die Acylierung nach Schotten-Baumann gab ein noch schlechteres Resultat.

<sup>1)</sup> B. 32, 2433 [1839].

0.1260 g Sbst.: 5.4 ccm N (21°, 764 mm).

$C_{17}H_{17}O_3N$ . Ber. N 4.94. Gef. N 4.9.

$\beta, \beta'$ -Imino-bis- $[\alpha$ -phenyl-propionsäure],  
 $C_6H_5 \cdot CH(COOH) \cdot CH_2 \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CH(COOH) \cdot C_6H_5$ .

Eine Lösung von 3.6 g Phenyl-malonsäure, 1 g Ammoniumchlorid und 2 ccm 33-proz. Formaldehyd (je 0.02 Mol.) in 20 ccm Wasser schied nach 3-tägigem Stehen eine schleimige Masse ab, die nach 8 Tagen zu einem Krystallbrei erstarrt war. Die abgesaugten Krystalle wurden in verd. Alkohol gelöst. Auf Zusatz von Äther schieden sich langsam Krystallblättchen in einer Menge von 2.2 g aus, die sich als ein salzsaures Salz erwiesen. Es war leicht löslich in verd. Alkohol, schwer in Wasser. Schmp. 112°. Beim Kochen der neutralen Lösung bildete sich Atropasäure.

0.1756 g Sbst.: 0.3962 g  $CO_2$ , 0.0927 g  $H_2O$ . — 0.1216 g Sbst.: 4.5 ccm N (19°, 754 mm). — 0.1708 g Sbst.: 0.0694 g AgCl.

$C_{18}H_{20}O_4NCl$ . Ber. C 61.79, H 5.76, N 4.00, Cl 10.14.  
 Gef. » 61.5, » 5.9, » 4.2, » 10.0.

[Dimethylamino-methyl]-phenacyl-malonsäure,  
 $C_6H_5 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot C(COOH)_2(CH_2 \cdot N[CH_3]_2)$ .

Die Substanz entsteht, wenn man eine höchst konz. Lösung von saurem phenacyl-malonsaurem Dimethylamin (1 Mol.) mit Formaldehyd (1 Mol.) 1 Tag in Eis stehen läßt. Die ausgeschiedenen Krystalle werden in verd. Alkohol gelöst und durch Zusatz von Aceton in Nadeln wieder ausgeschieden. Ausbeute 45% d. Th. Die Substanz ist leicht löslich in Wasser, schwer löslich in absol. Alkohol, unlöslich in Aceton. Sie schmilzt gegen 148° unter Aufschäumen. Versuche, durch Kochen der Lösung eine ungesättigte Keto-säure zu erhalten, verliefen ergebnislos.

0.2014 g Sbst.: 0.4460 g  $CO_2$ , 0.1142 g  $H_2O$ . — 0.1758 g Sbst.: 8 ccm N (22°, 765 mm).

$C_{14}H_{17}O_5N$ . Ber. C 60.41, H 6.34, N 5.17.  
 Gef. » 60.2, » 6.1, » 5.0.

[Methylamino-methyl]-phenacyl-malonsäure,  
 $C_6H_5 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot C(COOH)_2(CH_2 \cdot NH \cdot CH_3)$ .

Die Substanz krystallisiert in guter Ausbeute aus, wenn man eine möglichst konz. Lösung von saurem phenacyl-malonsaurem Methylamin (1 Mol.) mit Formaldehyd (1 Mol.) über Nacht bei 0° stehen läßt. Das Umkrystallisieren erfolgt durch

Lösen in verd. Alkohol und Zusatz von Aceton. Die Substanz ist löslich in verd. Alkohol, schwerer in Wasser, unlöslich in absol. Alkohol. Sie gibt schwer lösliche Pb- und Ba-Salze. Schmp. 105° unter Aufschäumen. Geschmack schwach bitter.

0.2264 g Sbst.: 0.4864 g CO<sub>2</sub>, 0.1194 g H<sub>2</sub>O. — 0.1288 g Sbst.: 6 ccm N (17°, 755 mm).

C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>O<sub>5</sub>N. Ber. C 58.85, H 5.70, N 5.28.  
Gef. » 58.6, » 5.9, » 5.4.

Piperazin-*N*-β-propionsäure-  
*N'*-β'-*i*-bernsteinsäure (XIV).

Man gibt unter Kühlung 10.4 g Malonsäure (0.1 Mol.), 8.6 g Piperazin (0.1 Mol.) und 20 ccm 33-proz. Formaldehyd zusammen. Es erfolgt rasch Lösung; und bald beginnt Kohlensäure-Entwicklung. Die am folgenden Tage ausgeschiedenen Krystalle werden in verd. Alkohol gelöst und durch Zusatz von absol. Alkohol wieder abgeschieden. Ausbeute 4.6 g. Die in Blättchen krystallisierende Tricarbonsäure färbt sich bei 200° gelb und schmilzt gegen 227° unter Gasentwicklung. Sie ist leicht löslich in Wasser, schwer in Äther und absol. Alkohol.

0.1572 g Sbst.: 0.2206 g CO<sub>2</sub>, 0.0968 g H<sub>2</sub>O. — 0.1860 g Sbst.: 17 ccm N (23°, 767 mm).

C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub>N<sub>2</sub>. Ber. C 38.25, H 6.61, N 10.22.  
Gef. » 38.3, » 6.9, » 10.3.

Piperazin-*N,N'*-bis-β-propionsäure (XV).

Die Mutterlauge von der vorstehend beschriebenen Tricarbonsäure wird mit Salzsäure versetzt und auf dem Wasserbade eingengt. Dabei findet Kohlensäure-Entwicklung statt. Beim Abkühlen scheiden sich reichlich Krystalle ab, die aus verd. Alkohol umkrystallisiert werden können. Ausbeute 5.8 g. Die Substanz ist das Dihydrochlorid der Piperazin-bis-propionsäure. Sie bildet Blättchen, die bei 261—262° unter Aufschäumen und Braunfärbung schmelzen. Sie ist löslich in Wasser, schwer löslich in absol. Alkohol.

0.1380 g Sbst.: 0.2008 g CO<sub>2</sub>, 0.0836 g H<sub>2</sub>O. — 0.1794 g Sbst.: 14.4 ccm N (22°, 764 mm). — 0.1624 g Sbst.: 0.1546 g AgCl.

C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Ber. C 39.60, H 6.65, N 9.24, Cl 23.39.  
Gef. » 39.7, » 6.8, » 9.3, » 23.5.

β,β-Dicarboxy-γ-dimethylamino-*n*-buttersäure (XVI).

Man neutralisiert 1 g Äthan-tricarbonsäure (0.01 Mol.) unter guter Kühlung mit 50-proz. Dimethylamin-Lösung,

gibt weitere 3.2 g Äthan-tricarbonensäure (0.02 Mol.) und, nachdem Lösung erfolgt ist, 3 ccm 33-proz. Formaldehyd (0.03 Mol.) hinzu. Trotz Kühlung durch Eis-Kochsalz findet etwas Kohlensäure-Entwicklung statt. Am nächsten Tage wird die ausgeschiedene Krystallmasse abgesaugt, in wenig verd. Alkohol gelöst und durch Zusatz von Äther in Nadeln wieder ausgeschieden. Ausbeute 3 g. Schmp. gegen 135° unter Aufschäumen. Die Substanz ist leicht löslich in Wasser, schwer in absol. Alkohol.

0.1894 g Sbst.: 0.3058 g CO<sub>2</sub>, 0.1040 g H<sub>2</sub>O. — 0.1344 g Sbst.: 7.9 ccm N (23°, 748 mm).

C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>O<sub>6</sub>N. Ber. C 43.83, H 5.97, N 6.39.  
Gef. » 43.9, » 6.1, » 6.6.

### β-Carboxy-γ-dimethylamino-*n*-buttersäure (XVII).

Eine Lösung von 3 g der vorstehend beschriebenen Tricarbonensäure in 15 ccm Wasser wurde 2 Stdn. gekocht, wobei Kohlensäure-Entwicklung zu beobachten war. Alsdann dampfte man zum Sirup ein und gab noch heiß absol. Alkohol bis zur Trübung zu. Nach 12 Stdn. wurde der entstandene Niederschlag abgesaugt, in wenig Wasser gelöst und durch absol. Alkohol wieder abgeschieden. Ausbeute 1.8 g. Schmp. 158°.

0.1652 g Sbst.: 0.2898 g CO<sub>2</sub>, 0.1126 g H<sub>2</sub>O. — 0.1534 g Sbst.: 10.6 ccm N (21°, 764 mm).

C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>O<sub>4</sub>N. Ber. C 47.98, H 7.48, N 7.99.  
Gef. » 47.9, » 7.6, » 7.9.

Abbau zu Itaconsäure: 2.5 g wurden nach Neutralisation mit absol.-alkohol. Kalilauge mit 2 g Methyljodid versetzt. Das nach 2 Tagen krystallinisch abgeschiedene Jodmethylat wurde mit wenig Kalilauge der Wasserdampf-Destillation unterworfen. Beim Eindunsten des Destillations-Rückstandes krystallisierte ein K-Salz aus, aus dem das Ag-Salz bereitet wurde. Dieses lieferte beim Zerlegen mit Salzsäure ein Filtrat, aus dem sich beim Eindunsten schöne Krystalle von Itaconsäure abschieden. Schmp. 161°.

0.2868 g Sbst.: 0.4834 g CO<sub>2</sub>, 0.1226 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>O<sub>4</sub>. Ber. C 46.15, H 4.65.  
Gef. » 45.90, » 4.80.

### Einwirkung von Formaldehyd auf cyan-essigsäures Dimethylamin.

Eine stark gekühlte, mit 50-proz. Dimethylamin-Lösung neutralisierte Lösung von 4.25 g Cyan-essigsäure (0.05 Mol.) wurde mit 5 ccm 33-proz. Formaldehyd versetzt. Alsbald setzte Kohlensäure-Entwicklung ein, die 2 Tage dauerte; dann war auch der Formaldehyd verschwunden. Ein krystallinisches Produkt konnte nicht

herausgearbeitet werden. In der Lösung dürfte das Nitril der  $\beta$ -Dimethylamino-propionsäure,  $(\text{CH}_3)_2\text{N}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CN}$ , enthalten sein. Zur Verseifung des Nitrils wurde Chlorwasserstoff bis zur Sättigung eingeleitet und dann 2 Stdn. erhitzt. Beim Erkalten schied sich reichlich Ammoniumchlorid ab. Das saure Filtrat wurde etwas verdünnt und dann mit Wasserdampf destilliert. Dabei ging Acrylsäure über, die in reiner Form (Schmp.  $13^\circ$ , Sdp.  $139\text{--}141^\circ$ ) isoliert werden konnte. Außerdem wurde das Ag-Salz dargestellt und analysiert.

0.1428 g Sbst.: 0.1066 g  $\text{CO}_2$ , 0.0220 g  $\text{H}_2\text{O}$ . — 0.1824 g Sbst.: 0.1096 g Ag.  
 $\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2\text{Ag}$ . Ber. C 20.13, H 1.69, Ag 60.29.  
 Gef. » 20.3, » 1.7, » 60.1.

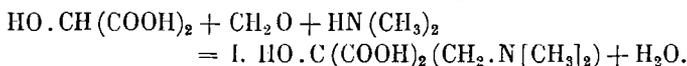
Für diese Untersuchung sind Mittel der Notgemeinschaft der deutschen Wissenschaft verwandt worden.

### 386. C. Mannich und M. Bauroth: Über eine Synthese von Amino-oxy-dicarbonssäuren<sup>1)</sup>.

[Aus d. Pharmazeut. Institut d. Universität Frankfurt a. M.]

(Eingegangen am 10. Oktober 1922.)

Die in Folgendem beschriebene Synthese von Amino-oxy-dicarbonssäuren benutzt als Ausgangsmaterial die Tartronsäure. Über die Reaktionsfähigkeit des Wasserstoffatoms am mittelständigen Kohlenstoff der Tartronsäure ist wenig gearbeitet worden. Immerhin konnte damit gerechnet werden, daß es eine ähnliche Reaktionsfähigkeit besaß, wie die Wasserstoffatome der Malonsäure. Ist doch die Tartronsäure eine Oxy-malonsäure. Kürzlich haben C. Mannich und B. Kather<sup>2)</sup>, sowie C. Mannich und Erich Ganz<sup>3)</sup> eine Synthese von  $\beta$ -Amino-säuren angegeben, die auf der Kondensation von malonsaurem Amin mit Formaldehyd beruht. Wenn bei der Tartronsäure eine ähnliche Kondensation gelang, so waren als Reaktionsprodukte Amino-oxy-dicarbonssäuren zu erwarten, im Sinne folgender Gleichung:



Der Versuch hat die Erwartungen bestätigt. Die Reaktion vollzieht sich wieder unter ganz milden Bedingungen. Man läßt

<sup>1)</sup> Aus der Dissertation von M. Bauroth, Frankfurt a. M. 1922.

<sup>2)</sup> B. 53, 1368 [1920].

<sup>3)</sup> s. die voranstehende Abhandlung.