

herausgearbeitet werden. In der Lösung dürfte das Nitril der β -Dimethylamino-propionsäure, $(\text{CH}_3)_2\text{N}.\text{CH}_2.\text{CH}_2.\text{CN}$, 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° , Sdp. $139\text{--}141^\circ$) isoliert werden konnte. Außerdem wurde das Ag-Salz dargestellt und analysiert.

0.1428 g Sbst.: 0.1066 g CO_2 , 0.0220 g H_2O . — 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.

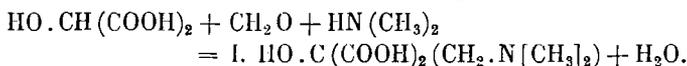
Für diese Untersuchung sind Mittel der Notgemeinschaft der deutschen Wissenschaft verwandt worden.

386. C. Mannich und M. Bauroth: Über eine Synthese von Amino-oxy-dicarbonssäuren¹⁾.

[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. Kather²⁾, sowie C. Mannich und Erich Ganz³⁾ eine Synthese von β -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

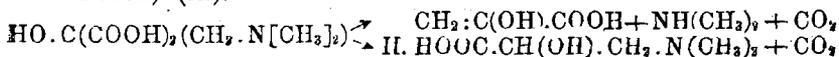
¹⁾ Aus der Dissertation von M. Bauroth, Frankfurt a. M. 1922.

²⁾ B. 53, 1368 [1920].

³⁾ s. die voranstehende Abhandlung.

eine konz. Lösung des sauren Aminsalszes der Tartronsäure mit der entsprechenden Menge Formaldehyd einige Tage in der Kälte stehen. Wenn die Verhältnisse beim Ansatz richtig gewählt sind, tritt dabei kaum Kohlendioxyd-Entwicklung auf, und es krystallisiert allmählich die entstandene Aminosäure aus. Diese Amino-oxy-dicarbonensäuren sind sehr empfindlich. Die Neigung zur Abspaltung von Kohlendioxyd ist noch größer als bei der Malonsäure bzw. der Tartronsäure. Der Stickstoff ist nur locker gebunden und wird beim Erwärmen mit Natronlauge, aber auch schon beim Erwärmen mit Wasser, teilweise abgespalten. Trotz der Entwicklung von Amin beim Erwärmen mit Natronlauge, handelt es sich nicht um Aminsalze, sondern um wirkliche Aminosäuren. Bisher ist die Darstellung von Amino-oxy-dicarbonensäuren gelungen mit Verwendung von Dimethylamin, Methylamin, Ammoniak und Piperidin als basischer Komponente.

Die dargestellten Amino-oxy-dicarbonensäuren erleiden beim Erwärmen mit Wasser einen eigenartigen Zerfall, und zwar verläuft die Zersetzung nach zwei Richtungen hin. Die aus Tartronsäure, Dimethylamin und Formaldehyd erhaltene [Dimethylamino-methyl]-tartronsäure zerfällt z. B. zum Teil in der Weise, daß Kohlendioxyd, Dimethylamin und Brenztraubensäure auftreten. Diesem Zerfall unterliegt etwa die Hälfte des Materials, wie sich aus der Menge des erhaltenen Phenyl-hydrazons der Brenztraubensäure ergibt. Die andere Hälfte verliert nur Kohlendioxyd. Der Stickstoff bleibt im Molekül gebunden. Dieser Prozeß führt mithin zur β -Dimethylamino- α -oxy-propionsäure (*N*-Dimethyl-*i*-serin) (II).



Man könnte meinen, daß die Brenztraubensäure erst aus dem *N*-Dimethyl-*i*-serin entsteht, indem dieses in Dimethylamin und Brenztraubensäure zerfällt. Das trifft jedoch nicht zu, denn das Dimethyl-*i*-serin erwies sich als eine ganz beständige Substanz.

Qualitativ ist der Zerfall der [Methylamino-methyl]-tartronsäure der gleiche. Es tritt einerseits Brenztraubensäure auf, die zweite Zerfallsrichtung führt zu *N*-Methyl-*i*-serin. In quantitativer Hinsicht tritt jedoch die Brenztraubensäure-Bildung hier zurück. Als Hauptprodukt des Zerfalls erhält man *N*-Methyl-*i*-serin.

Auch bei der Spaltung der [Amino-methyl]-tartronsäure konnte Brenztraubensäure nur in geringer Menge erhalten werden. Diese Unterschiede sind wohl darauf zurückzuführen, daß die Neigung

zur Abgabe des Stickstoffatoms in dem Maße wächst, wie es mit Methylgruppen beladen ist. Bekanntlich wird jedes Stickstoffatom vom Kohlenstoff abtrennbar, wenn man es erschöpfend methyliert.

Beschreibung der Versuche.

[Dimethylamino-methyl]-tartronsäure (I).

3.6 g Tartronsäure (0.03 Mol.) wurden mit 1.5 g kaltem Wasser angerührt, unter Eiskühlung genau mit 50-proz. Dimethylamin-Lösung neutralisiert und weitere 3.6 g Tartronsäure zugegeben. Zu der so erhaltenen Lösung des sauren Dimethylaminsalzes der Tartronsäure wurden 6 g Formaldehyd-Lösung (0.06 Mol.) zugefügt. Bereits nach 1-tägigem Stehenlassen war der Formaldehyd-Geruch nur noch schwach wahrnehmbar, und die Masse erstarrte allmählich. Nach weiteren 2 Tagen wurden die Krystalle scharf abgesaugt und mit wenig verd. Methylalkohol gewaschen. Ausbeute 6 g.

Die Substanz ist löslich in kaltem, leichter in warmem Wasser, sehr schwer in Methylalkohol, Alkohol und Aceton. Die wäßrigen Lösungen zersetzen sich allmählich, besonders in der Wärme unter Kohlensäure-Abspaltung. Am besten läßt sich die Substanz umkrystallisieren durch Lösen in etwa der $3\frac{1}{2}$ -fachen Menge Wasser von 60—70°, Zufügen des gleichen Raunteiles Methylalkohol und so viel Äther, als zur beginnenden Krystallabscheidung erforderlich ist. Sie krystallisiert in Tafeln und zersetzt sich beim Erhitzen bei etwa 115° unter stürmischer Kohlensäure-Abspaltung. Mit Pikrinsäure entsteht auch in konz. Lösung keine Fällung, so daß die Substanz kein Salz des Dimethylamins sein kann.

0.1514 g Stbst.: 0.2138 g CO₂, 0.0896 g H₂O. — 0.1519 g Stbst.: 10 ccm N (19°, 742 mm).

C₆H₁₁O₃N + $\frac{1}{2}$ H₂O. Ber. C 38.70, H 6.50, N 7.53.
Gef. » 38.5, » 6.6, » 7.5.

Spaltung in Kohlendioxyd, Brenztraubensäure und Dimethylamin: 1 g [Dimethylamino-methyl]-tartronsäure wurde mit 10 ccm Wasser erwärmt; bei etwa 80° begann die Lösung lebhaft Kohlendioxyd abzuspalten. Es wurde solange erwärmt, bis die Kohlensäure-Entwicklung aufgehört hatte, was nach etwa 2 Stdn. der Fall war. Die deutlich nach Brenztraubensäure riechende Flüssigkeit wurde mit einer Lösung von 0.7 g essigsauerm Phenyl-hydrazin versetzt. Es schied sich alsbald 0.5 g Phenyl-hydrazon ab. Nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol schmolz es (rasch erhitzt) unter Zersetzung bei etwa 192°, dem Zersetzungspunkt des Phenyl-hydrazons der Brenztraubensäure.

0.1326 g Stbst.: 17.9 ccm N (16°, 748 mm).

C₉H₁₀O₂N₂. Ber. N 15.73. Gef. N 15.7.

Aus der Mutterlauge vom Phenyl-hydrazon konnte Dimethylamin in Form seines Pikrats (Schmp. 157—158°) abgeschieden werden.

Spaltung in *N*-Dimethyl-*i*-serin (II.): Eine Lösung von 3.6g [Dimethylamino-methyl]-tartronsäure in 10ccm Wasser wurde auf dem Wasserbade etwa 1Stde. erwärmt, dann mit 2.5ccm konz. Salzsäure versetzt und bis zur Trockne eingedampft. Beim Anreiben des zurückgebliebenen Krystallbreies mit absol. Alkohol gingen die Spaltstücke: Brenztraubensäure und salzsaures Dimethylamin in Lösung, während das salzsaure Salz des *N*-Dimethyl-*i*-serins schön krystallinisch zurückblieb. Ausbeute 1.5g. Aus heißem Alkohol umkrystallisiert, stellt es büschelförmig angeordnete Stäbchen dar und schmilzt bei 145–146°. Es ist sehr leicht löslich in Wasser, schwer in kaltem Alkohol, unlöslich in Aceton.

0.1438g Sbst.: 0.1870g CO₂, 0.0928g H₂O. — 0.1431g Sbst.: 10.2ccm N (16°, 754mm). — 0.1529g Sbst.: 0.1296g AgCl.

C₅H₁₂O₃NCl. Ber. C 35.39, H 7.14, N 8.26, Cl 20.91.

Gef. » 35.5, » 7.2, » 8.4, » 21.0.

[Methylamino-methyl]-tartronsäure,
HO.C(COOH)₂(CH₂.NH.CH₃).

4.2g Tartronsäure (0.035 Mol.) wurden, mit 2g Wasser gemischt, unter guter Kühlung mit 40-proz. Methylamin-Lösung genau neutralisiert. Zu dieser Lösung wurden weitere 4.2g Tartronsäure und 6.3ccm 35-proz. Formaldehyd-Lösung (0.07 Mol.) zugegeben. Nach mehrtägigem Stehen in der Kälte war der Formaldehyd-Geruch ziemlich verschwunden und reichliche Krystallisation eingetreten. Kohlensäure-Abspaltung trat nur in geringem Maße auf. Das scharf abgesaugte Rohprodukt (3.8g) wurde umkrystallisiert durch Lösen in der 8-fachen Menge etwa 60° warmem Wasser und Zusatz von etwa dem halben Volumen Methylalkohol. Die Substanz krystallisiert in sternförmig angeordneten, derben Nadeln, die sich beim raschen Erhitzen bei etwa 153° unter stürmischer Gasabspaltung zersetzen. In Alkohol, Methylalkohol und Aceton ist sie schwer löslich.

0.1503g Sbst.: 0.2021g CO₂, 0.0759g H₂O. — 0.1510g Sbst.: 11.2ccm N (16°, 740mm).

C₅H₉O₃N. Ber. C 36.80, H 5.56, N 8.59.

Gef. » 36.7, » 5.7, » 8.5.

Spaltung in *N*-Methyl-*i*-serin: 1.5g [Methylamino-methyl]-tartronsäure wurden mit 10ccm Wasser auf dem Wasserbade erwärmt. Unter lebhafter Entwicklung von Kohlendioxyd ging alles in Lösung. Nach beendeter Kohlensäure-Entwicklung wurde mit 1ccm konz. Salzsäure zur Trockne gedampft. Beim Anreiben des zurückgebliebenen dunklen Krystallbreies mit wenig absol. Alkohol schied sich das Reaktionsprodukt pulvrig ab. Aus der 4-fachen Menge Methylalkohol krystallisiert es in Form durchsichtiger Pyramiden vom Schmp. 155–156°.

0.1490g Sbst.: 0.1693g CO₂, 0.0904g H₂O. — 0.1522g Sbst.: 11.7ccm N (18°, 750mm). — 0.1504g Sbst.: 0.1386g AgCl.

C₄H₁₀O₃NCl. Ber. C 30.87, H 6.48, N 9.01, Cl 22.78.

Gef. » 31.0, » 6.8, » 8.9, » 22.8.

[Amino-methyl]-tartronsäure,
 $\text{HO} \cdot \text{C}(\text{COOH})_2(\text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2)$.

Die Verbindung krystallisiert in derben Krystallen im Laufe von einigen Tagen aus, wenn man eine möglichst konz. Lösung von saurem tartronsaurem Ammonium (1 Mol.) mit Formaldehyd (1 Mol.) stehen läßt. Ausbeute: etwa die Hälfte der angewendeten Menge Tartronsäure. Die Substanz läßt sich durch Lösen in Wasser von 60—70° umkrystallisieren, aber nicht ohne beträchtliche Verluste. Gegen 138° schmilzt sie unter starker Kohlensäure-Entwicklung. In Alkohol und Aceton ist sie sehr schwer löslich.

0.1547 g Sbst.: 0.1819 g CO_2 , 0.0668 g H_2O . — 0.1494 g Sbst.: 11.9 ccm N (21°, 764 mm).

$\text{C}_4\text{H}_7\text{O}_5\text{N}$. Ber. C 32.21, H 4.73, N 9.40.

Gef. » 32.1, » 4.8, » 9.3.

Spaltung: Eine Lösung von 0.2 g [Amino-methyl]-tartronsäure in 5 ccm Wasser gab nach 1-stündigem Erwärmen auf dem Wasserbade auf Zusatz von essigsauerm Phenyl-hydrazin eine Abscheidung von 0.05 g des Phenyl-hydrazons der Brenztraubensäure.

Auch bei Anwendung größerer Mengen Substanz ist es nicht gelungen, das andere erwartete Spaltstück, das Amino-*t*-serin, aufzufinden.

[Piperidino-methyl]-tartronsäure,
 $\text{HO} \cdot \text{C}(\text{COOH})_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N} \text{C}_5\text{H}_{10}$.

3.6 g Tartronsäure (0.03 Mol.) wurden mit 1.5 g Wasser angerieben und unter tropfenweisem Zusatz von Piperidin genau neutralisiert. Zu der entstandenen dickflüssigen Masse wurden weitere 3.6 g Tartronsäure und 5.4 ccm Formaldehyd-Lösung (0.06 Mol.) zugegeben. Die klare Lösung zeigte selbst nach mehrtägigem Stehen im Eisschrank keine Neigung zur Krystallisation, trotzdem der Formaldehyd-Geruch ziemlich verschwunden war. Durch Eingießen des dickflüssigen Reaktionsproduktes in 75 ccm absol. Alkohol und allmählichen Zusatz von 150 ccm Aceton wurde eine schmierige Masse abgeschieden, die langsam erhärtete. Nach Stehenlassen über Nacht wurde die Flüssigkeit abgossen, und die am Boden und an den Wänden des Glases sitzende harte Masse mit Methylalkohol verrieben. Hierbei zerfiel sie pulvrig. Ausbeute 1.5 g. Das Rohprodukt wurde umkrystallisiert durch Lösen in etwa 6 ccm Wasser von 60°, Zusatz von 6 ccm Alkohol und Äther bis zur beginnenden Trübung. Es gelang, nur 0.5 g wieder krystallinisch zu erhalten. Die Verbindung bildet Blättchen, die spielend löslich sind in Wasser, schwer in Alkohol, Methylalkohol und Aceton. Beim raschen Er-

hitzen schmilzt sie bei etwa 190° unter lebhafter Gasentwicklung und Braunfärbung. Beim Kochen mit Wasser findet Kohlensäure-Abspaltung statt, und aus der Lösung fällt salzsaures Phenylhydrazin alsdann ein Phenylhydrazon.

0.1392 g Subst.: 0.2530 g CO₂, 0.0882 g H₂O. — 0.1322 g Subst.: 7.6 ccm N (16°, 750 mm).

C₉H₁₅O₅N. Ber. C 49.75, H 6.96, N 6.45.

Gef. » 49.6, » 7.1, » 6.7.

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

387. C. Mannich und Erich Ganz:

Über die Darstellung von Äthan-tetracarbonsäure.

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

(Eingegangen am 10. Oktober 1922.)

Als wir für Versuchszwecke eine größere Menge Äthan-tetracarbonsäure benötigten, stießen wir bei deren Bereitung auf Schwierigkeiten. Die Vorschrift von Buchner und Witter¹⁾, die den Ester mit Natronlauge bestimmter Konzentration verseifen, liefert beim Arbeiten mit Mengen von über 3 g sehr schlechte Ausbeuten, wie auch kürzlich Philippi und Hanusch²⁾ festgestellt haben. Mit saurer Verseifung des Esters haben wir schlechte Erfahrungen gemacht: Konz. Salzsäure greift den Äthan-tetracarbonsäure-ester nicht an; konz. Schwefelsäure löst ihn zwar leicht, und bei vorsichtigem Wasserzusatz tritt Verseifung ein, ohne daß Kohlensäure-Entwicklung erfolgt, indessen macht die Trennung der Verseifungsprodukte von der Schwefelsäure Schwierigkeiten. Ein brauchbarer Weg wurde gefunden in der Hydrierung der Äthylen-tetracarbonsäure mit Palladium und Wasserstoff. Diese Säure ist verhältnismäßig leicht darzustellen, sie ist auch weit beständiger als die gesättigte Säure. Die Hydrierung verläuft ziemlich glatt, freilich wird dabei stets etwas Kohlensäure abgespalten.

Eine Lösung von 14 g Äthylen-tetracarbonsäure in 40 ccm Aceton wurde mit palladierter Kohle und Wasserstoff solange geschüttelt, bis keine Wasserstoff-Aufnahme mehr erfolgte. Durch Zugabe kleiner Mengen Palladiumlösung wurde die Hydrierung so beschleunigt, daß mindestens 100 ccm Gas in 1/2 Stde. ver-

¹⁾ B. 25, 1158 [1892]. ²⁾ B. 53, 1300 [1920].