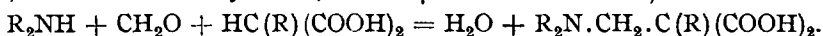


**480. C. Mannich und Leonhard Stein:  
Über die Einwirkung von Formaldehyd und sekundären Aminen auf  
Säuren mit beweglichen Wasserstoffatomen.**

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

(Eingegangen am 26. Oktober 1925.)

Wenn man Malonsäure, mono-alkylierte Malonsäuren, ebenso Tartronsäure mit sekundären Aminen und Formaldehyd zusammenbringt, so vollzieht sich, wie C. Mannich mit einigen Mitarbeitern gezeigt hat, leicht eine Kernsynthese, die zu  $\beta$ -Amino-säuren<sup>1)</sup> führt:



Auch mit Malonestersäuren<sup>2)</sup> tritt eine ähnliche Reaktion ein.

Es lag nahe, an Stelle von Malonsäuren andere Säuren, bei denen man reaktionsfähige Wasserstoffatome annehmen durfte, für ähnliche Synthesen zu verwenden. Über den Verlauf bei mono-substituierten Acetessigsäuren ist bereits kurz berichtet worden<sup>3)</sup>, weitere Angaben werden folgen. Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um Säuren, die der Malonsäure ferner stehen.

Zunächst ergab sich, daß mit Phenyl-essigsäure die Synthese nicht gelingt, offenbar weil die Phenylgruppe die benachbarte Methylengruppe nicht genügend aktiviert. Wenn man jedoch den negativen Charakter der Phenylgruppe verstärkt, indem man Nitrogruppen einführt, so wird die Methylengruppe bisweilen genügend reaktionsfähig, denn *p*-Nitrophenyl-essigsäure und 2,4-Dinitrophenyl-essigsäure kondensieren sich mit sekundären Aminen und Formaldehyd. Auch die *o*-Nitro-mandelsäure ließ sich für die Synthese verwenden. Im übrigen haben wir jedoch nur Mißerfolge gehabt. So erwiesen sich *o*-Nitrophenyl-essigsäure, *m*- und *p*-Nitro-mandelsäure, *o*-Nitrophenyl-brenztraubensäure, Sulfo-essigsäure, Trichlor-milchsäure, schließlich *o*- und *p*-Oxy-diphenyl-essigsäure als ungeeignet. Es ergibt sich somit der Schluß, daß man nicht voraussagen kann, ob eine Säure, bei der man reaktionsfähige Wasserstoffatome annehmen darf, die Kondensation eingehen wird oder nicht. Nur der Versuch kann darüber entscheiden.

**Beschreibung der Versuche.**

$\alpha$ -[*p*-Nitro-phenyl]- $\beta$ -piperidino-propionsäure,  
 $C_5H_{10}N.CH_2.CH(C_6H_4.NO_2).COOH.$

16.2 g *p*-Nitrophenyl-essigsäure werden mit 5 ccm Wasser angerührt und unter Kühlung mit Piperidin neutralisiert. Nach vollständiger Lösung setzt man 10.1 ccm einer 30-proz. Formaldehyd-Lösung hinzu. Läßt man die Mischung bei einer Temperatur von 35–40° einige Tage offen stehen, so verwandelt sich die allmählich konzentrierter werdende Lösung in eine feste Krystallmasse (16 g). Das entstandene Kondensationsprodukt löst sich in Säuren und Alkalien klar auf. Durch Umkrystallisieren aus Wasser erhält man die Substanz farblos. Sie zersetzt sich bei 138–139° unter Aufschäumen und Braunfärbung.

<sup>1)</sup> B. 53, 1368 [1920], 55, 3486, 3504 [1922].

<sup>2)</sup> B. 57, 1116 [1924].      <sup>3)</sup> B. 57, 1109 [1924].

0.1440 g Sbst.: 0.3176 g CO<sub>2</sub>, 0.0848 g H<sub>2</sub>O. — 0.1574 g Sbst.: 13.1 ccm N (14°, 764 mm).

C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>. Ber. C 60.39, H 6.52, N 9.95. Gef. C 60.2, H 6.6, N 10.1.

Der Körper ist nicht sehr beständig, schon beim Kochen mit Wasser zersetzt er sich in Piperidin und  $\alpha$ -[*p*-Nitro-phenyl]-acrylsäure, C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N·CH<sub>2</sub>·CH(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>·NO<sub>2</sub>)·COOH = C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>NH + CH<sub>2</sub>:C(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>·NO<sub>2</sub>)·COOH, wie folgender Versuch beweist:

4.2 g wurden mit 30 ccm Wasser etwa 2 Stdn. am Rückflußkühler gekocht, wobei bald alkalische Reaktion eintrat. Durch Zugabe von *n*-Salzsäure wurde dauernd annähernd neutral erhalten, wozu allmählich 13 ccm verbraucht wurden. Beim Abkühlen in Eis schieden sich Krystalle aus (1.9 g). Zur Entfernung von Verunreinigungen wurden sie zunächst mit Äther ausgezogen und dann aus Aceton umkrystallisiert. Der Körper löste sich in Alkalien und fiel mit Säuren wieder aus. Der Schmelzpunkt lag bei 176—177°. Bromlösung wurde von der Substanz sofort entfärbt. Die Analysenzahlen stimmen auf eine Nitrophenyl-acrylsäure.

0.1375 g Sbst.: 0.2826 g CO<sub>2</sub>, 0.0414 g H<sub>2</sub>O. — 0.1375 g Sbst.: 0.2805 g CO<sub>2</sub>, 0.0455 g H<sub>2</sub>O. — 0.1479 g Sbst.: 9.4 ccm N (15°, 747 mm).

C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>O<sub>4</sub>N. Ber. C 55.93, H 3.65, N 7.26. Gef. C 56.1, 55.7, H 3.4, 3.7, N 7.4.

Aus dem Filtrat von der Nitrophenyl-acrylsäure konnte salzsaures Piperidin isoliert werden.

#### $\alpha$ -[*p*-Amino-phenyl]- $\beta$ -piperidino-propionsäure.

Zur Reduktion der Nitrogruppe werden 2.78 g Nitrophenyl-piperidino-propionsäure in 8 g konz. Salzsäure gelöst und sofort mit 2 g granuliertem Zinn versetzt. Nach Beendigung der stürmischen Reaktion stellt man noch kurze Zeit aufs Wasserbad. Ist alles Zinn in Lösung gegangen, so verdünnt man mit Wasser und fällt das Zinn mit Schwefelwasserstoff.

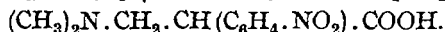
Das Filtrat hinterläßt beim Eindampfen das Dihydrochlorid desamins in einer Ausbeute von 2.5 g. Es läßt sich aus heißem Methanol unter Zusatz von Äther umkrystallisieren. Schmp. 213° (unter Zersetzung).

0.1211 g Sbst.: 0.2309 g CO<sub>2</sub>, 0.0750 g H<sub>2</sub>O. — 0.1289 g Sbst.: 9.8 ccm N (16°, 750 mm). — 0.0971 g Sbst.: 0.0863 g AgCl.

C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Ber. C 52.31, H 6.9, N 8.74, Cl 22.08. Gef. C 52.0, H 6.9, N 8.9, Cl 22.0.

Das salzsaure Salz desamins läßt sich normal diazotieren und kuppelt dann mit alkalischer  $\beta$ -Naphthol-Lösung, wobei ein blutroter Azofarbstoff entsteht. Hingegen ist es nicht gelungen, die Diazolösung zur  $\alpha$ -[*p*-Oxyphenyl]- $\beta$ -piperidino-propionsäure zu verkochen.

#### $\alpha$ -[*p*-Nitro-phenyl]- $\beta$ -dimethylamino-propionsäure,



1.8 g *p*-Nitrophenyl-essigsäure werden mit 2 ccm Wasser angerührt und mit wäßriger Dimethylamin-Lösung neutralisiert. Nach erfolgter Lösung werden 1.1 ccm 30-proz. Formaldehyd-Lösung zugegeben. Erst nach mehrtägigem Stehen erfolgt Krystall-Abscheidung (1.4 g). Die Substanz ist löslich in Alkohol, auch in Wasser. In reinem Zustande ist sie weiß und schmilzt bei 167—168°.

0.1236 g Sbst.: 0.2516 g CO<sub>2</sub>, 0.0679 g H<sub>2</sub>O. — 0.1182 g Sbst.: 12.0 ccm N (14°, 758 mm).

C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>. Ber. C 55.41, H 5.92, N 11.79. Gef. C 55.5, H 6.1, N 12.0.

$\alpha$ -[*p*-Nitro-phenyl]- $\beta$ -methylamino-propionsäure,  
 $\text{CH}_3\cdot\text{NH}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{NO}_2)\cdot\text{COOH}$ .

5.4 g *p*-Nitrophenyl-essigsäure wurden mit einigen Kubikzentimetern Wasser angerührt und mit 2.4 ccm 40-proz. Methylamin-Lösung neutralisiert, wobei alles in Lösung ging. Darauf wurden 3.3 ccm 30-proz. Formaldehyd-Lösung zugesetzt. Nach mehreren Tagen krystallisierte das Kondensationsprodukt aus. Es wurde scharf abgesaugt und mit absol. Alkohol, in dem der Körper nahezu unlöslich ist, nachgewaschen. Ausbeute nur 1.6 g. Die Amino-säure läßt sich sehr schlecht umkrystallisieren. Sie ist löslich in Mineralsäuren und in ätzenden Alkalien, sehr schwer löslich in Wasser. Sie zersetzt sich gegen 177°. Das salzsaure Salz zeigte nach dem Umkrystallisieren den Zersetzungspunkt 170°.

0.1020 g Sbst.: 0.1715 g CO<sub>2</sub>, 0.0476 g H<sub>2</sub>O. — 0.1042 g Sbst.: 9.5 ccm N (17°, 759 mm).

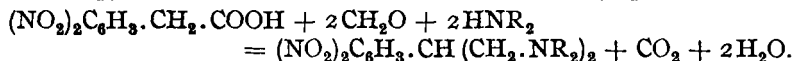
C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>Cl. Ber. C 46.04, H 5.03, N 10.77. Gef. C 45.9, H 5.2, N 10.7.

Phenylacetyl-derivat: 0.44 g wurden in 2 ccm 8-proz. Natronlauge gelöst und unter Kühlung mit 0.4 g Phenyl-essigsäurechlorid geschüttelt, bis der Geruch verschwunden war. Ein dabei in geringer Menge entstandener ölig Körper wurde entfernt, die alkalische Flüssigkeit mit Salzsäure sauer gemacht, und der ausfallende Niederschlag durch Digerieren mit Äther von Phenyl-essigsäure befreit. Aus 50-proz. Alkohol erhält man die Acylverbindung mit dem Schmp. 175°. Ausbeute 0.35 g.

0.0952 g Sbst.: 6.8 ccm N (21°, 758 mm). — C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>N<sub>2</sub>. Ber. N 8.20. Gef. N 8.3.

1.3-Di-piperidino-2-[dinitro(2'.4')-phenyl]-propan,  
 $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}[\text{C}_6\text{H}_3(\text{NO}_2)_2]\cdot\text{CH}_2\cdot\text{NC}_5\text{H}_{10}$ .

Die Einwirkung von sekundären Aminen und Formaldehyd auf 2.4-Dinitrophenyl-essigsäure führt zu Diaminen, nicht zu Amino-säuren, da die Carboxylgruppe bei der Reaktion als Kohlendioxyd abgespalten wird, z. B.:



2.3 g 2.4-Dinitrophenyl-essigsäure werden mit 2.5 g Wasser angerührt und mit Piperidin genau neutralisiert. Die entstandene Lösung wird alsdann mit 1.1 ccm 30-proz. Formaldehyd-Lösung versetzt. Nach einiger Zeit findet Kohlensäure-Entwicklung statt; sie wird durch schwaches Erwärmen auf dem Wasserbade vervollständigt. Die sich abscheidende Base (1.55 g) erhält man durch Umkrystallisieren aus absol. Alkohol in goldgelben Nadeln vom Schmp. 133—134°.

0.1323 g Sbst.: 0.2937 g CO<sub>2</sub>, 0.0910 g H<sub>2</sub>O. — 0.1685 g Sbst.: 21.7 ccm N (17°, 756 mm).

C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>N<sub>4</sub>. Ber. C 60.64, H 7.45, N 14.90. Gef. C 60.6, H 7.7, N 15.0.

Das Dihydrochlorid ist krystallisiert, schmilzt unscharf und zersetzt sich bei 144°.

0.1466 g Sbst.: 0.0946 g AgCl. — C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub>N<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>. Ber. Cl 15.80. Gef. Cl 16.0.

1.3-Bis-dimethylamino-2-[dinitro(2'.4')-phenyl]-propan,  
 $(\text{CH}_3)_2\text{N}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}[\text{C}_6\text{H}_3(\text{NO}_2)_2]\cdot\text{CH}_2\cdot\text{N}(\text{CH}_3)_2$ .

Man bringt 2.3 g 2.4-Dinitrophenyl-essigsäure mit 2.7 ccm 33-proz. Dimethylamin-Lösung und möglichst wenig Wasser in Lösung und gibt 2.2 ccm 30-proz. Formaldehyd hinzu. Beim schwachen Erwärmen tritt Kohlensäure-Entwicklung und Ölabscheidung ein. Nach einigen Tagen ist die Flüssigkeit mit einem krystallinischen Produkt durchsetzt. Es ist leicht

löslich in Benzol, Aceton und Äther, schwerer in Alkohol und Ligroin. Aus Äther krystallisiert die Substanz in kleinen, gelben Tafeln vom Schmp. 85—86°.

0.1390 g Sbst.: 0.2691 g CO<sub>2</sub>, 0.0855 g H<sub>2</sub>O. — 0.1490 g Sbst.: 23.8 ccm N (16°, 767 mm).

C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>N<sub>4</sub>. Ber. C 52.67, H 6.75, N 18.96. Gef. C 52.8, H 6.9, N 19.0.

1.3-Bis-diäthylamino-2-[dinitro(2'.4')-phenyl]-propan.

(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>N·CH<sub>2</sub>·CH[C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(NO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>]·CH<sub>2</sub>·N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>.

2.3 g 2.4-Dinitrophenyl-essigsäure werden in 3 ccm Wasser suspendiert und mit 1.5 g Diäthylamin und 2 ccm 30-proz. Formaldehyd-Lösung versetzt. Nach kurzer Zeit beobachtet man starke Kohlensäure-Entwicklung. Dabei scheidet sich ein gelbbraunes Öl ab. Letzteres konnte nicht zur Krystallisation gebracht werden. Auch das salzsaure Salz der Base krystallisierte nicht.

Zur Identifizierung wurde daher das Pikrat dargestellt; es läßt sich aus einem Gemisch von Wasser und Aceton umkrystallisieren und hat den Zersetzungspunkt 165—166°.

0.1229 g Sbst.: 0.1942 g CO<sub>2</sub>, 0.0482 g H<sub>2</sub>O. — 0.1113 g Sbst.: 16.5 ccm N (16°, 760 mm).

C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>O<sub>18</sub>N<sub>10</sub>. Ber. C 42.93, H 4.23, N 17.32. Gef. C 43.1, H 4.4, N 17.5.

α-[o-Nitro-phenyl]-α-oxy-β-piperidino-propionsäure,

C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>N·CH<sub>2</sub>·C(OH)(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>·NO<sub>2</sub>)·COOH.

1.97 g o-Nitro-mandelsäure werden in wenig Wasser gelöst und mit Piperidin neutralisiert. Dabei erstarrt die Mischung zu einem Krystallbrei. Auf Zusatz von 1 ccm 30-proz. Formaldehyd tritt wieder Lösung ein. Schon nach einigen Stunden erfolgt reichliche Krystall-Abscheidung. Gesamtausbeute 2.2 g. Der neutral reagierende Körper löst sich in Salzsäure und Alkalien auf. Er ist sehr leicht löslich in Alkohol. Aus warmem Wasser krystallisiert er mit 1 Mol. Krystallwasser. Zersetzungspunkt 109°.

0.1400 g Sbst.: 0.2753 g CO<sub>2</sub>, 0.0819 g H<sub>2</sub>O. — 0.1160 g Sbst.: 8.95 ccm N (15°, 756 mm).

C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>N<sub>2</sub> + H<sub>2</sub>O. Ber. C 53.81, H 6.45, N 8.99. Gef. C 53.7, H 6.5, N 9.1.

#### 481. A. Löwenbein und G. Ulich:

##### Über eine Synthese von substituierten Indonen und Cyclopentadienonen.

[Aus d. Organ.-chem. Laborat. d. Techn. Hochschule Berlin.]

(Eingegangen am 28. Oktober 1925.)

Während zur Darstellung von Indon-Derivaten synthetische Methoden — namentlich der Weg über die substituierten Allo-zimtsäuren hinweg — ausgearbeitet wurden, ist zur Gewinnung von Cyclopentadienonen bisher keine Methode bekannt. Wie im Folgenden gezeigt wird, ist das 2.3.4.5-Tetraphenyl-cyclopentadien-(2.4)-on-(I) (IV) leicht erhältlich, wenn man Phenyl-magnesiumbromid auf das durch Kondensation von Diphenyl-maleinsäure-anhydrid mit Phenyl-essigsäure gut zugängliche Benzal-diphenyl-maleid (I) einwirken läßt und das hierbei in guter Ausbeute entstehende Reaktionsprodukt (II) kurz mit Alkalien oder noch besser mit Mineralsäuren behandelt. Das Produkt II leitet sich von I durch Aufrichtung der CO-Gruppe ab (mit Hilfe von Phenyl-magnesiumbromid)