

der Rückstand in Wasser gelöst, vom Kupfer abfiltriert und wie das Isomere B reduziert. Aus 6 g Nitronaphtylaminsulfosäure wurden so 3,06 g eines ziemlich stark graubraunen Produkts erhalten. Zur Reinigung wurde dieses in 9 cm³ Wasser unter Zusatz der zur Neutralisation eben nötigen Menge 2-n. Sodalösung (ca. 7 cm³) heiss gelöst und mit 4 g Zinkchlorid versetzt. Nach Stehen über Nacht im Kühlschrank wurde das auskristallisierte Zinksalz abgesaugt, mit Chlorzinklösung gewaschen (Filtrat F) und aus 10 cm³ kochendem Wasser umkristallisiert (Mutterlauge M), dann in 20 cm³ heissem Wasser wieder gelöst, mit etwas Tierkohle kurze Zeit gekocht, heiss filtriert und mit heissem Wasser gewaschen. Das Filtrat wurde heiss mit Salzsäure angesäuert und die jetzt fast farblose Abscheidung nach dem Erkalten abgesaugt, gewaschen und getrocknet: K; 1,4 g. Filtrat F und Mutterlauge M wurden in gleicher Weise mit Tierkohle behandelt und in die freie Säure übergeführt. F lieferte 0,53 g und M 0,59 g.

Zum Vergleich mit reiner Naphtionsäure wurden die einzelnen Proben in die Natriumsalze übergeführt durch Lösen in der eben nötigen Menge heisser 2-n. Sodalösung. Beim Erkalten und längeren Stehen entsteht eine am Boden des Gefässes festsitzende Kristallisation in grossen Prismen von rhombischem Aussehen, genau wie bei reinem Natriumnaphtionat. Die Mutterlauge gibt auf Zusatz des gleichen Volumens gesättigter Kochsalzlösung nochmals eine geringe Kristallisation von gleichem Habitus. Die Fraktion M verhält sich genau wie K, während bei F die Kristallisation langsamer und in etwas kleineren Kristallen, auch etwas weniger vollständig erfolgt. Das auskristallisierte Natriumsalz aller drei Fraktionen zeigt gegenüber Diazoverbindungen genau das gleiche Verhalten wie reines Natriumnaphtionat. So entsteht z. B. mit diazotiertem p-Aminoacetanilid in Gegenwart von Natriumacetat ein bräunlichgelber Farbstoff, der sich in Wasser mit orange-gelber Farbe löst, die auf Filtrierpapier mit Essigsäure nach grauschwarz, mit Salzsäure nach violettblau umschlägt, genau wie beim Naphtionsäurefarbstoff. Auf Zusatz von wenig Kochsalzlösung zur heissen, verdünnten, wässrigen Lösung scheidet sich der Farbstoff in kleinen Nadelchen aus, bei allen Proben genau gleich.

Zusammenfassung.

Bei der Nitrierung der 2-Naphtylamin-8-sulfosäure nach DRP 57023 entstehen neben der bisher allein isolierten 6-Nitro-2-naphtylamin-8-sulfosäure in fast gleicher Menge die 5-Nitro- und in nur wenig geringerer Menge die 4-Nitro-2-naphtylamin-8-sulfosäure.

Technisch-Chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

117. Notiz über die β -Carboxy- γ -methylamino-buttersäure und den Methylamino-malonester

von E. Hardegger und H. Corrodi.

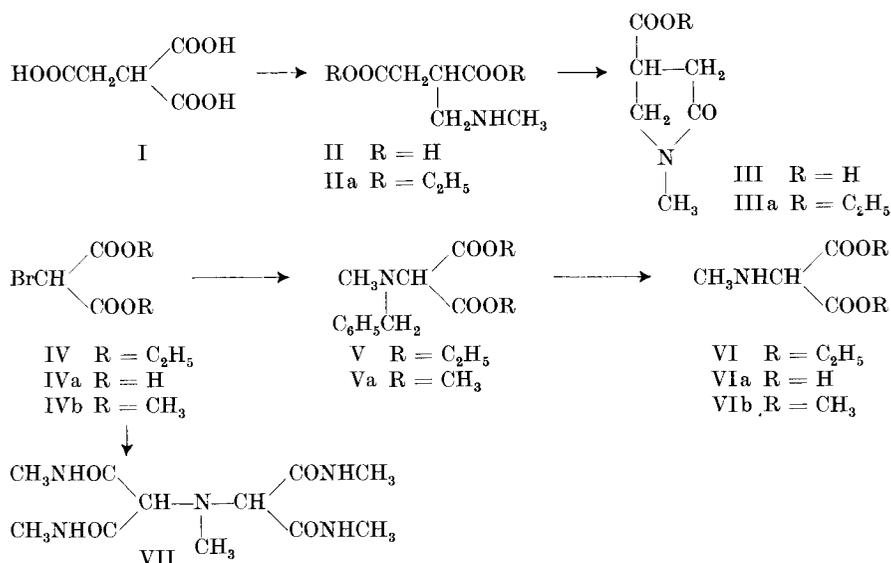
(28. III. 56.)

1951 erwähnte *F. C. Uhle* in einer kurzen Mitteilung¹⁾ ohne experimentelle Angaben die *Mannich*-Kondensation der Äthantricarbonsäure (I) zur β -Carboxy- γ -methylamino-buttersäure (II), den daraus hergestellten Diäthylester IIa und dessen Lactam, den N-Methyl-

¹⁾ *F. C. Uhle*, J. Amer. chem. Soc. **73**, 2402 (1951).

pyrrolidon-carbonsäureester (IIIa). In einer soeben erschienenen Arbeit desselben Autors²⁾ werden u. a. Umsetzungen der Brommalonsäure (IVa) und ihres Esters IVb beschrieben, welche über den tertiären Aminoester Va zum Acetylderivat des N-Methyl-amino-malonesters (VIb) führten.

Die Untersuchungen Uhle's¹⁾²⁾ wurden z. T. im Hinblick auf synthetische Arbeiten über Mutterkorn-Alkaloide unternommen, womit wir auch in unserem Laboratorium beschäftigt sind³⁾. Da uns ferner am Stickstoff einfach substituierte α - und β -Aminosäuren im Zusammenhang mit dem Lycomarasin⁴⁾, einem Wellkestoff von peptidähnlichem Bau, interessierten, haben wir die ersterwähnte Arbeit Uhle's¹⁾ nachgeprüft und unabhängig und ohne Kenntnis von Uhle's Versuchen²⁾ ebenfalls die Umsetzung des Brommalonesters IV mit Methylamin und Methyl-benzylamin und ähnliche Reaktionen studiert. Da sich unsere und Uhle's Arbeiten überschneiden, beschreiben wir im folgenden nur jene Umsetzungen und Verbindungen, die eine wesentliche Ergänzung des bisher Bekannten darstellen.



Die β -Carboxy- γ -methylamino-buttersäure (II) stellten wir in guter Ausbeute in Anlehnung an die Vorschrift von C. Mannich & E. Ganz⁵⁾ zur Bereitung der β -Carboxy- γ -dimethylamino-buttersäure her. Die analysenreine Säure II schmolz bei 148°, also 20° tiefer als

²⁾ Vgl. F. C. Uhle & L. S. Harris, J. Amer. chem. Soc. **78**, 381 (1956).

³⁾ E. Hardegger & H. Corrodi, Helv. **39**, 514 (1956) und frühere Arbeiten.

⁴⁾ Literatur bei Pl. A. Plattner, Hs. H. Günthard & A. Boller, Helv. **35**, 999 (1952).

⁵⁾ Ber. deutsch. chem. Ges. **55**, 3486 (1922).

Uhle angibt, unter Umwandlung in die bei 137° schmelzende N-Methyl-pyrrolidon-carbonsäure (III). Im Gegensatz zu *Uhle* gelang es uns nicht, aus der Säure II mit Alkohol und Chlorwasserstoff das kristallisierte Hydrochlorid des Diäthylesters IIa herzustellen.

Die Umsetzung des Brommalonsäure-diäthylesters (IV) mit Methyl-benzylamin in Äther führte zu dem bei 130–132° (0,2 mm) siedenden N-Methyl-benzylamino-malonester (V)²⁾, aus dem der Benzylrest durch katalytische Hydrierung mit Palladium-Kohle in Feinsprit entfernt wurde. Der auf diese Weise erhaltene Methyl-amino-malonsäure-diäthylester (VI) stellt ein leicht bewegliches, aminartig riechendes, nicht destillierbares, unbeständiges Öl dar, welches in Form des kristallisierten Pikrolonats analysiert wurde.

Da die aus Brommalonsäure (IVa) leicht zugängliche Methyl-amino-malonsäure⁶⁾ (VIa), wie schon *Uhle & Harris*²⁾ fanden und unsere Versuche bestätigten, mit alkoholischer Salzsäure unter Decarboxylierung zum Sarkosinester führt, versuchten wir als Variante den N-Methylamino-malonester (VI) aus dem Brommalonester (IV) mit Methylamin herzustellen. Die Umsetzung wurde unter ähnlichen Versuchsbedingungen durchgeführt, die beispielsweise die Gewinnung des α -Methylamino-buttersäure-äthylesters aus α -Brom-buttersäure-äthylester in guter Ausbeute erlaubten⁷⁾. Trotzdem gelang es lediglich, als einziges definiertes Reaktionsprodukt das kristallisierte, bei 200° schmelzende Tetra-methylamid des Bis-dicarboxymethyl-methylamins (VII) zu isolieren, während *Uhle*²⁾ bei derselben Umsetzung Bildung von Äthylentetracarbonsäureester feststellte.

Die Durchführung dieser Arbeit wurde vom *Schweizerischen Nationalfonds* unterstützt.

Experimenteller Teil⁸⁾.

β -Carboxy- γ -methylamino-buttersäure (II aus I). 4,3 g Äthantricarbonsäure (I) wurden bei 10° mit 6,3 cm³ 39-proz. wässriger Methylaminlösung neutralisiert. Nach Zugabe von 10 cm³ Wasser wurden noch 8,6 g Äthantricarbonsäure (I) zugefügt. Die Mischung wurde geschüttelt, bis sich die Säure I aufgelöst hatte; dann wurden 6,1 cm³ 38-proz. Formaldehydlösung zugetropft. Im Verlauf von 24 Std. bei 20° entwickelte sich allmählich Kohlendioxyd. Zur Vervollständigung der Decarboxylierung wurde das Gemisch noch 2 Std. am Rückfluss gekocht. Zur Aufarbeitung wurden die Reaktionsprodukte im Vakuum zum Sirup eingedampft und bis zur bleibenden Trübung Alkohol zugegeben. Die sehr langsame Kristallisation gab 5,9 g Rohprodukt, das durch Umkristallisieren aus Wasser-Alkohol gereinigt wurde. Das analysenreine Präparat II (5,5 g) schmolz bei 148° (Zers.).

$C_8H_{11}O_4N$	Ber. C 44,71	H 6,88	N 8,69%
	Gef. „ 44,76	„ 6,84	„ 8,58%

Versuche zur Veresterung der Säure II mit abs. Alkohol und Chlorwasserstoff nach *F. C. Uhle*¹⁾ gelangen weder bei 0° noch bei 80°. Neben viel Öl konnte als einzige kristallisierende Verbindung Methylamin-hydrochlorid isoliert werden.

⁶⁾ *F. Knoop & H. Oesterlin*, Z. physiol. Chem. **170**, 186 (1927).

⁷⁾ *N. J. Leonard & W. V. Ruyke*, J. Amer. chem. Soc. **71**, 3094, 3098 (1949).

⁸⁾ Alle Smp. sind korrigiert.

N-Methyl-pyrrolidon-carbonsäure (III aus II). 50 mg (Methylaminomethyl)-bernsteinsäure (II) wurden in einem Glühröhrchen 4 Min. auf 180° erhitzt. Beim Abkühlen kristallisierte das Lactam III sofort aus. Es wurde durch Sublimation im Hochvakuum bei 125° analysenrein erhalten. Smp. 137°.

$C_6H_9O_3N$ Ber. C 50,34 H 6,34 N 9,79%
Gef. „ 50,26 „ 6,25 „ 9,80%

N-Methyl-benzylamino-malonester (V aus IV). 5 g Methyl-benzylamin und 5 g Brommalonsäure-diäthylester (IV) wurden in 50 cm³ Äther gemischt. Nach 5 Min. begann die Kristallausscheidung. Nach 12 Std. war der ganze Kolbeninhalt erstarrt. Die Kristallmasse wurde abfiltriert und gut mit Äther gewaschen. Die weissen Nadeln wurden aus Methanol/Essigester umkristallisiert. Smp. 161°; mit authentischem Methyl-benzylamin-hydrobromid keine Smp.-Depression.

$C_8H_{12}NBr$ Ber. C 47,54 H 5,99% Gef. C 47,65 H 6,07%

Das ätherische Filtrat wurde im Vakuum eingedampft. Der Rückstand, ein gelbliches, aminartig riechendes Öl, wurde im Hochvakuum destilliert. Bei 50°/0,2 mm kam wenig Methyl-benzylamin; die Hauptfraktion (V) destillierte bei 130–132°/0,2 mm. Zur Analyse wurde das farblose Öl nochmals im Kugelrohr bei 125° im Hochvakuum destilliert.

$C_{15}H_{21}O_4N$ Ber. C 64,49 H 7,58 N 5,01%
Gef. „ 64,44 „ 7,40 „ 5,19%

Der N-Methyl-benzylamino-malonsäure-diäthylester (V) gab weder ein kristallisiertes Hydrochlorid, Pikrat, Oxalat, Perchlorat noch Pikrolonat.

Methylamino-malonsäure-diäthylester (VI aus V). 1,40 g N-Methyl-benzylamino-malonester (V) wurden in 25 cm³ Feinsprit mit 0,30 g Palladium-Kohle hydriert. Nach 2 Std. war die Hydrierung nach Aufnahme von 112 cm³ Wasserstoff zu Ende. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wurde das Lösungsmittel im Vakuum bei 40° verdampft. Der Rückstand bildete ein ätherlösliches gelbliches, leichtflüssiges Öl, das beim Stehen bald viskos wurde. Das Pikrolonat war das einzige Derivat, das kristallin erhalten werden konnte; aus Methanol umkristallisiert, Smp. 117°. Zur Analyse wurde das Präparat 24 Std. bei 70° im Hochvakuum getrocknet.

$C_{18}H_{23}O_3N_5$ Ber. C 47,68 H 5,11% Gef. C 47,66 H 4,91%

Versuch zur Darstellung des Methylamino-malonesters (VI) durch Umsetzung von Brommalonester (IV) mit Methylamin. Isolierung von VII. Brommalonester in Äther gelöst, bei –60° mit ätherischer Methylaminlösung im Überschuss versetzt, gab Methylamin-hydrobromid sowie ätherunlösliche Öle, aus welchen bei längerem Stehen die Verbindung VII auskristallisierte, die nach Umkristallisation aus Methanol bei 200° schmolz. Zur Analyse wurde das Präparat 24 Std. im Hochvakuum bei 65° getrocknet.

$C_{11}H_{21}O_4N_3$ Ber. C 45,99 H 7,35 N 24,38%
Gef. „ 45,84 „ 7,43 „ 24,50%

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung W. Manser) ausgeführt.

Zusammenfassung.

Als Ergänzung zu zwei Veröffentlichungen von F. C. Uhle werden in der vorliegenden Arbeit die Herstellung der β -Carboxy- γ -methylamino-buttersäure (II), der N-Methyl-pyrrolidon-carbonsäure (III) und der N-Methylamino-malonsäure-Derivate V, VI und VII beschrieben.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.