

Mitteilung aus dem Chemischen Laboratorium der Universität  
Helsinki-Helsingfors

## Über die Kondensation von Cyanacetamid und Formaldehyd

III. Mitteilung: Sekundäre Amine als Katalysatoren

Von Terje Enkvist

Versuche von Frl. Stud. Gretel Andersson

Mit 1 Abbildung

(Eingegangen am 4. April 1939)

Um weitere Beiträge zur Diskussion des Mechanismus der Knoevenagelschen und damit verwandten Kondensationen zu bringen, sind die in der II. Mitteilung<sup>1)</sup> angeführten Versuche über die Reaktionsgeschwindigkeit bei der Kondensation von Cyanacetamid und Formaldehyd weitergeführt worden, und zwar ist hierbei besonders die Rolle der sekundären Amine als Katalysatoren studiert worden.

Methodik: Die in der II. Mitteilung angegebene Methodik wurde insofern verändert, daß die Phosphatkonzentration, um bessere Konstanz der Hydroxylionenkonzentration zu erzielen, höher gewählt wurde, indem unverdünnte Gemische von  $\frac{1}{15}$ -molaren Lösungen von primärem und sekundärem Kaliumphosphat als Lösungsmittel für das Cyanacetamid verwendet wurden. Weiter wurde das  $p_H$  nunmehr potentiometrisch, mittels einer Beckmann-Glaselektrodenapparatur festgestellt, wobei die Elektroden von Zeit zu Zeit direkt ins Reaktionsgemisch eingetaucht wurden. Durch die genannten Änderungen wurden die Zusätze von Indicator und Kalilauge oder Salzsäure zum Reaktionsgemisch zwecks Justierung des  $p_H$  unnötig gemacht. Ein Kontrollversuch ohne besonderen Katalysator (bei  $p_H$  5,62, Abb. 1) zeigte, daß der unter den neuen Versuchsbedingungen erhaltene Wert der Reaktionsgeschwindigkeit fast genau

<sup>1)</sup> J. prakt. Chem. [2] 149, 65 (1937).

mit dem aus den früheren Versuchen berechneten Wert für das betreffende  $p_H$  zusammenfällt.

Im übrigen war das Verfahren, einschließlich Formaldehydtitrierung, Reinigung der Substanzen, des Wassers und der Gefäße, ganz dasselbe wie es in der II. Mitteilung beschrieben worden ist.

### Anfangsgeschwindigkeit in Gegenwart von Salzen verschiedener sekundärer Amine und N-acylaminosäuren

Die Wirkung von Zusätzen verschiedener sekundärer Amine wurde durch Versuche in Gegenwart von meistens 0,0331 Mol Aminhydrochlorid pro Liter Reaktionslösung studiert. Zum Vergleich wurden auch entsprechende Versuche mit freier Guanidinoessigsäure sowie mit Hippursäure, die ja auch beide die C.NH.C-Gruppe enthalten, ausgeführt. Besonders mit Piperidinhydrochlorid wurden Versuche bei verschiedenen  $p_H$  und auch mit höheren Konzentrationen angestellt. Die Abnahme der Formaldehydkonzentration zeigte in sämtlichen Fällen einen gleichmäßigen, während längerer Zeit fast konstanten Verlauf der Reaktionsgeschwindigkeit, etwa wie Kurven II bzw. IV der Abb. 3 der II. Mitteilung angeben. Die Zeit  $t_{0,2}$ , während der das erste Fünftel des Formaldehyds verbraucht wird, wurde wie früher (II. Mitteilung, S. 72) berechnet und daraus die Reaktionsgeschwindigkeit  $v = 0,2/t_{0,2}$  Mol/Min. errechnet. Die Ergebnisse sind in der Abb. 1 in logarithmischer Skala angegeben.

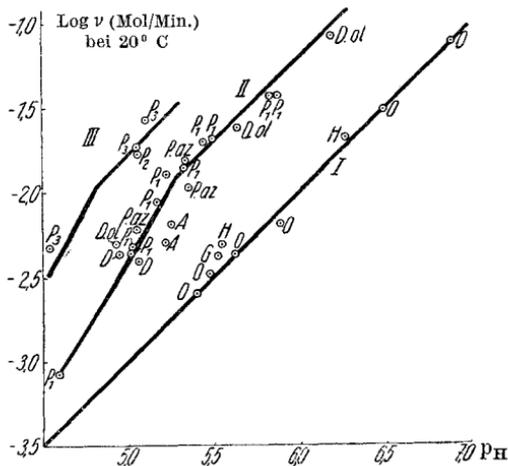


Abb. 1. Abhängigkeit des  $\log v$  vom  $p_H$   
 Erläuterungen: Anfangskonzentration: von Cyanacetamid 0,661 Mol/Liter, von Formaldehyd 0,663 Mol/Liter.

Die mit unten angeführten Bezeichnungen angegebenen Punkte entsprechen Werten von  $\log v$  bei Versuchen mit folgenden Konzentrationen verschiedener Basen oder N-acylierten Aminosäuren:

O Ohne sekundärem Amin. Von diesen Versuchen ist der bei  $p_H$  5,62 ausgeführte neu, die anderen sind aus der Tab. 2 der II. Mitteilung errechnet.

$P_1$	Piperidin-hydrochlorid,	0,0331 Mol/Liter		
$P_2$	„	„	0,1653	„
$P_3$	„	„	0,2720	„
$P_{az}$	Piperazin-dihydrochlorid,	0,0255 Mol = 0,0510 Äquivalente pro Liter		
$D$	Diäthylamin-hydrochlorid,	0,0331 Mol/Liter		
$D.ol$	Diäthylolamin-hydrochlorid,	0,0331	„	„
$A$	Di-isoamylamin-hydrochlorid,	0,0268	„	„
$G$	Guanidinoessigsäure,	0,0331	„	„
$H$	Hippursäure,	0,0331	„	„

Piperidinhydrochlorid wurde wie in der II. Mitteilung angegeben, dargestellt. Die übrigen Hydrochloride wurden in entsprechender Weise aus Salzsäure und den freien Aminen dargestellt, nur der Zusatz von Diäthylolamin-hydrochlorid erfolgte so, daß das freie Amin und die äquivalente Menge konz. Salzsäure getrennt zugeführt wurden. Sämtliche Amin- und N-acylaminoessigsäure-Präparate, außer dem Piperidin, stammten aus der Firma Fraenkel & Landau und waren reiner Qualität.

Die Abb. 1 zeigt, daß die Werte für  $\log v$  bei einer Konzentration der Salze von verschiedenen sekundären einwertigen Aminen von etwa  $\frac{1}{30}$  Mol/Liter nahe aneinander, um die Kurve II, liegen; die etwas niedrigeren Werte für Di-isoamylamin ( $A$ ) sind durch die geringere Konzentration erklärbar. Die Werte um die Kurve II sind scharf verschieden von den Werten von Versuchen ohne Zusatz ( $O$ ) und zeigen deutlich den besonderen katalytischen Einfluß der sekundären Amine, sowie daß die geprüften einwertigen sekundären Amine betreffend der katalytischen Wirkung nicht viel voneinander abweichen; das einzige geprüfte zweiwertige Amin, das Piperazin, scheint in Anbetracht der Konzentration ( $P_{az}$ , vgl. oben) pro Äquivalent etwas schwächer zu wirken. Nahe an den Werten  $O$  liegen die Werte für Guanidinoessigsäure und Hippursäure; diese Substanzen üben also keinen katalytischen Einfluß aus.

Beachtenswert ist die Richtung der Kurve II, die mit steigendem  $p_H$  anfangs noch steiler gegen höhere Reaktionsgeschwindigkeit als die Kurve I ansteigt. Dieser Umstand zeigt, daß es wenigstens in den Anfangsstadien der Reaktion das freie Amin und nicht sein Salz (Kation) ist, das den eigentlichen Katalysator darstellt. Damit ist keineswegs die Möglichkeit ausgeschlossen, daß das Amin-Kation bei dem Entstadium

der Knoevenagelschen Kondensation für die Abspaltung von Wasser bzw. Amin<sup>1)</sup> katalytisch wirkt.

Die eigenartige Abhängigkeit der  $\log v$ -Werte vom  $p_H$  bei den Versuchen in Gegenwart sekundärer Amine, besonders bei den Versuchen mit Piperidinhydrochlorid, die in der Form der Kurve II ihren Ausdruck findet, scheint am einfachsten wie folgt darstellbar zu sein:

Die Reaktionsgeschwindigkeit ( $v$ ) setzt sich additiv ( $v = v_o + v_p$ ) aus zwei voneinander unabhängigen Anteilen zusammen, nämlich:

A. Die Reaktionsgeschwindigkeit ( $v_o$ ), die bei dem betreffenden  $p_H$  auch ohne besonderem Katalysator (sek. Amin) auftreten würde. Sie ist (Kurve I) der Hydroxylionenkonzentration direkt proportional.

B. Die Vergrößerung der Reaktionsgeschwindigkeit, die vom Aminsalzzusatz verursacht wird ( $v_p$ ). Sie wird im folgenden für die Versuche mit Piperidin-hydrochlorid „Piperidineffekt“ genannt und ist in stärker saurem Gebiet bei niedriger Reaktionsgeschwindigkeit ( $v_p < 0,01$  Mol/Min.) dem Quadrat der Hydroxylionenkonzentration proportional. Bei höherer Reaktionsgeschwindigkeit wird der Piperidineffekt der Hydroxylionenkonzentration direkt proportional.

Die Kurve II ist ausgehend vom  $P_1$ -Wert für  $p_H = 4,6$  unter den obigen Voraussetzungen, Kurve III unter der zusätzlichen Annahme, daß der Piperidineffekt auch der Konzentration des Piperidinhydrochlorids direkt proportional ist, gezeichnet. Wir finden, daß wenigstens die  $P$ - und  $D$ -Werte binnen der Grenzen der Genauigkeit der  $p_H$ -Bestimmung (etwa 0,1) an den Kurven II oder III liegen, d. h. daß sie den genannten Voraussetzungen gut entsprechen.

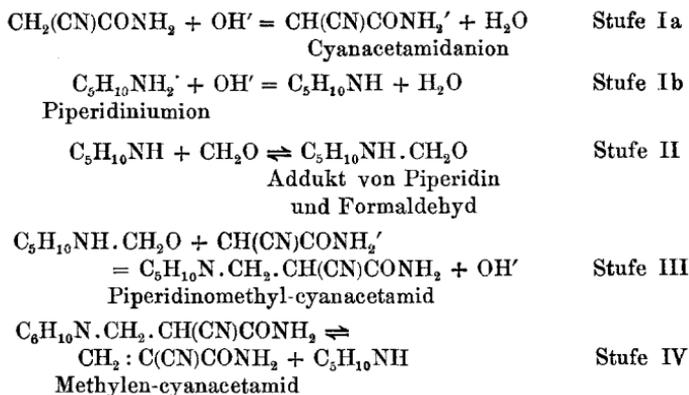
Zur Erklärung dieses experimentellen Befundes sei die folgende Hypothese aufgestellt:

Piperidin bildet eine reaktionsfähige Zwischenverbindung mit dem Aldehyd, wobei die Reaktion anfangs hauptsächlich in den folgenden Stufen vor sich geht<sup>2)</sup>:

<sup>1)</sup> Vgl. A. Cope, J. Amer. chem. Soc. 59, 2329 (1937).

<sup>2)</sup> Vgl. Dilthey u. Mitarb., Ber. dtsh. chem. Ges. 62, 1609 (1929); J. prakt. Chem. [2] 130, 147 (1931); 133, 219 (1932).

## Schema 1



Sowohl Piperidin wie Hydroxylion werden also erst gebunden und dann wieder abgespalten. Die Stufen Ia und Ib verlaufen unabhängig nebeneinander, die anderen nacheinander.

Von allen Stufen ist III, wenigstens im stärker sauren Gebiet, die langsamste. Die Größe des Piperidineffektes ( $v_p$ ) wird dann durch die Gleichung (1) bestimmt:

$$v_p = k_1 \cdot [\text{C}_5\text{H}_{10}\text{NH}\cdot\text{CH}_2\text{O}] \cdot [\text{CH}(\text{CN})\text{CONH}_2'] \quad (1)$$

Wenn man beachtet, daß die Konzentrationen von Formaldehyd, Cyanacetamid und Wasser in den Anfangsstadien der Reaktion praktisch konstant sind, und daß das Verhältnis  $[\text{C}_5\text{H}_{10}\text{NH}] : [\text{C}_5\text{H}_{10}\text{NH}_2']$  in stärker sauren Lösungen sehr klein ist, so läßt sich unschwer ableiten, daß im Gleichgewichtszustand der Katalyse die beiden Konzentrationen in der Gleichung (1) jede für sich der Hydroxylionenkonzentration proportional sind, wodurch die Gleichung (1) in (2) übergeht<sup>1)</sup>:

$$v_p = k_2 [\text{OH}']^2 \quad (2)$$

In dieser Weise kann also die experimentell im stärker sauren Gebiet gefundene Abhängigkeit des Piperidineffekts vom Quadrat der Hydroxylionenkonzentration gedeutet werden durch Annahme eines Addukts von Aldehyd und Amin als Zwischenprodukt, und es scheint mir nicht möglich, sie auf andere

<sup>1)</sup> In Abwesenheit von Piperidin tritt in der Gleichung (1) an Stelle von  $[\text{C}_5\text{H}_{10}\text{NH}\cdot\text{CH}_2\text{O}]$  die praktisch konstante Größe  $[\text{CH}_2\text{O}]$ , wodurch die direkte Proportionalität der Reaktionsgeschwindigkeit mit der Hydroxylionenkonzentration erklärt wird.

Weise ungezwungen zu erklären. Damit wäre — meines Wissens zum erstenmal — ein kinetischer Nachweis für den Verlauf einer Knoevenagelschen Kondensation über eine Zwischenverbindung von Aldehyd und sekundärem Amin erbracht worden.

In schwächer sauren Lösungen oder bei höheren Konzentrationen von Piperidin gelten die obigen Voraussetzungen offenbar nicht mehr, die Reaktionsgeschwindigkeit des Piperidineffektes steigt nicht mehr mit dem Quadrat der Hydroxylionenkonzentration, sondern weniger, ungefähr proportional der Hydroxylionenkonzentration selbst. Als Grund hierzu kann man sich mehrere allein oder nebeneinander wirkende Ursachen denken, z. B., daß nicht mehr die Stufe III, sondern eine andere der langsamste Teilvorgang wird — es ist zu merken, daß die Geschwindigkeit der Gegenreaktion der Stufe IV (unterer Pfeil) bei steigender Piperidinkonzentration anwächst — oder daß bei höherem  $pH$  die Moleküle von freiem Piperidin und vom Addukt von Piperidin und Formaldehyd sich gegenseitig stören. Diese Störung könnte z. B. so zustande kommen, daß 1 Mol Piperidin-Formaldehyd-Addukt mit einem weiteren Molekül freiem Piperidin zur wohlbekannten Verbindung ( $C_5H_{10}N_2CH_2$ )<sup>1)</sup> zusammentritt, bevor es mit einem Cyanacetamid-Anion reagiert hat.

Eine andere Verbindung, deren Entstehen das Reaktionssystem in demselben Sinne kompliziert, ist das Bis-piperidinomethyl-cyanacetamid (S. 123).

### Die Struktur des Zwischenstoffs von Aldehyd und sekundärem Amin

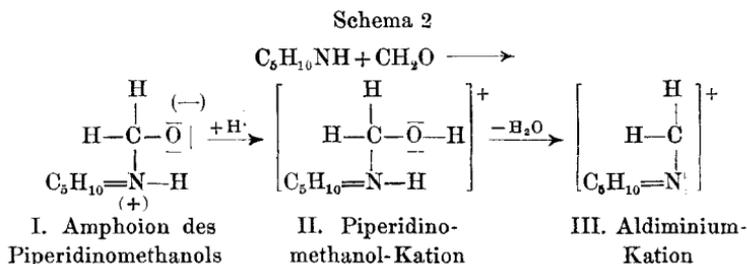
K. Bodendorf und G. Koralewski<sup>2)</sup> schließen aus einigen Versuchen mit unter anderem Antipyrin und Piperidinomethanol bzw. Formaldehyd und Piperidin getrennt, daß Methylolamine nicht als wahre Reaktionszwischenprodukte angesehen werden können. Zwar erweckt die Beweisführung auf Grund der genannten Versuche gewisse Bedenken — unter anderem ermitteln sie ja die Ausbeute an Schlußprodukt nach fast beendeter Reaktion, d. h. mehr die Lage des Gleichgewichts im Endzustand als die für eine Beurteilung eines katalytischen Geschehens entscheidende Anfangsgeschwindigkeit. Jedoch scheint es möglich, daß der Schluß von Bodendorf u. Koralewski richtig ist in dem Sinne, daß das bei der Katalyse auftretende reaktionsfähige Zwischenprodukt von sekundärem Amin und Aldehyd nicht mit der bekannten Methylolverbindung des sekundärenamins

<sup>1)</sup> Henry, Bull. Soc. Chim. France [3] 13, 158 (1895).

<sup>2)</sup> Arch. Pharmaz. 271, 103 (1933).

identisch ist, sondern eine andere Struktur besitzt. Die Ausführungen auf den Seiten 119—121 gelten ja grundsätzlich für jede Struktur des dort mit  $C_5H_{10}NH \cdot CH_2O$  bezeichneten Zwischenprodukts.

B. Eistert<sup>1)</sup> hat mit teilweiser Änderung seiner früheren Auffassung<sup>2)</sup> ein Schema aufgestellt, das, auf den vorliegenden Fall angewendet, ungefähr wie folgt darzustellen ist (Bezeichnungen der „freien“ Elektronenpaare nach Eistert<sup>3)</sup>):



Der oben bezeichnete Verbrauch an Proton wird durch Dissoziation von Cyanacetamid in Proton und Cyanacetamidanion ersetzt. Das Aldiminium-Kation III reagiert dann mit Cyanacetamidanion weiter, ganz wie in dem letzten Formelschema der II. Mitteilung (S. 80) angegeben worden ist.

Dieses Schema von Eistert erscheint recht plausibel. Es setzt also als Zwischenstoff nicht den gewöhnlichen Piperidinomethanol, sondern eine offenbar sehr reaktionsfähige, isomere Form desselben, das Amphoion I, voraus. Es ist anzunehmen, daß dieses Amphoion in Abwesenheit von Cyanacetamid oder sonstigen ähnlich reagierenden Stoffen sich in gewöhnlichen Piperidinomethanol umlagert, der mit Cyanacetamid nur träge reagiert.

Man könnte, wie es Eistert tatsächlich getan hat, fragen, warum gerade sekundäre Amine und nicht tertiäre und primäre sowie Ammoniak, die ja auch Addukte mit Aldehyden zu bilden vermögen, bei der Knoevenagelschen Reaktion spezifisch

<sup>1)</sup> Privatmitteilung.

<sup>2)</sup> Arndt u. Eistert, Ber. dtsch. chem. Ges. **69**, 2389 (1936).

<sup>3)</sup> Ber. dtsch. chem. Ges. **71**, 237 (1938); vgl. P. Baumgarten, Ber. dtsch. chem. Ges. **70**, 2500 (1937).

katalytisch wirksam sind. Diese Frage ist wohl so zu beantworten, daß nur bei der Reaktion von sekundären Aminen mit Aldehyden Zwischenstoffe vom Typus III mit nur an Kohlenstoff gebundenem Stickstoff entstehen können. Diese Bindungsart des Stickstoffs schließt Nebenreaktionen aus, die Kondensation nimmt einen eindeutigen Verlauf und die Reaktion geht mit besonders großer Geschwindigkeit vonstatten.

Bis-piperidinomethyl-cyanacetamid,  
 $(C_5H_{10}N \cdot CH_2)_2C(CN)CONH_2$

Bei Versuchen, wo Piperidinomethanol und die damit äquivalente Menge Salzsäure an Stelle von Piperidinhydrochlorid zur schwachsauren, phosphathaltigen Reaktionslösung von Cyanacetamid und Formaldehyd zugesetzt wurden, erschien bisweilen ein weißer, krystalliner Niederschlag, der sich gewöhnlich nach kurzer Zeit wieder auflöste. Der Niederschlag konnte auch aus Piperidinomethanol und Cyanacetamid ohne freiem Formaldehyd erhalten werden. Bei Versuchen mit verschiedenen Proportionen von Piperidinomethanol und Cyanacetamid wurde die beste Ausbeute mit folgendem Ansatz erhalten:

0,84 g Cyanacetamid (0,01 Mol), 13,45 ccm  $\frac{1}{15}$ -molarer  $KH_2PO_4$ -Lösung, 0,1 ccm  $\frac{1}{15}$ -molarer  $K_2HPO_4$ -Lösung, 1,66 ccm (0,02 Mol) konz. Salzsäure und 2,6 ccm (0,02 Mol) Piperidinomethanol wurden in angegebener Folge unter Außenkühlung mit kaltem Wasser miteinander vermischt. Nach etwa 4 Minuten lang andauernden, lebhaftem Rühren wurde der entstandene Niederschlag abfiltriert. Ausbeute nach Trocknen i. V. über Chlorcalcium 0,27 g.

Bei Verwendung von Piperidinomethanol und Cyanacetamid in äquimolaren Mengen sowie mit noch weniger Piperidinomethanol wurden viel kleinere Ausbeuten an Niederschlag erzielt, die durch Ausführung der Kondensation in etwas mehr alkalischer Lösung (Volumina der Lösungen von primärem und sekundärem Phosphat im Verhältnis 1,71:1) nicht verbessert wurden.

Der Niederschlag wurde mit Wasser gewaschen und aus Aceton in der Kälte unter kurzem Eindampfen i. V. umkrystallisiert, mit kaltem Aceton gewaschen und i. V. über Chlorcalcium getrocknet. Farblose Krystallnadeln mit Doppelbrechung, Schmelzpunkt nach 2-maligem Umkrystallisieren im fertig auf  $100^\circ$  angewärmten Rothschen Schmelzpunktsapparat bestimmt:  $112^\circ$  unter geringer Zersetzung; falls der Schmelzpunkt ohne Vorwärmung bestimmt wird, ergeben sich Werte von etwa  $108$ — $110^\circ$ . Elementaranalyse (von Magister A. Auterinen ausgeführt):

4,200 mg Subst.: 9,995 mg CO<sub>2</sub>, 3,640 mg H<sub>2</sub>O. — 4,201, 4,308 mg Subst.: 0,695 (22°, 753 mm) 0,701 (20°, 754 mm), ccm N.

Kjeldahl-Bestimmung: 18,256 mg Subst.: 24,54 ccm 0,010 n-HCl.

C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O Ber. C 64,69 H 9,42 N 20,14

4 C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O + C<sub>15</sub>H<sub>28</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>

Ber. C 64,65 H 9,34 N 19,12

Gef. „ 64,90 „ 9,70 „ 18,81, 18,97, 18,83<sup>1)</sup>

Der Körper löst sich unter teilweiser Zersetzung in Aceton und auch, obschon schwerer, in Benzol und Alkohol. In Wasser ist er schwer löslich; allmählich tritt aber Zersetzung ein, wobei das Wasser phenolphthaleinalkalische Reaktion annimmt. Nach Ansäuern mit Salzsäure tritt die alkalische Reaktion nach einiger Zeit wieder auf. In überschüssiger Salzsäure ist die Substanz vollkommen löslich.

Abspaltung von Base und Aldehyd: 0,270 g der Substanz wurden mit etwas Wasser, Bromphenolblau als Indicator und 4,43 ccm n/2-Salzsäure versetzt. Nachdem die Substanz sich bei Raumtemperatur vollständig aufgelöst hatte, wurde mit n/2-Natronlauge zurücktitriert. Nettoverbrauch von Salzsäure: Gef. 3,91 ccm n/2-HCl; Ber. für eine Reaktion nach Gleichung (6) 3,88 ccm. — Danach wurde 10 ccm n-NH<sub>2</sub>OH.HCl-Lösung zugesetzt und nach 10 Minuten die von Formaldehyd freigemachte Salzsäure mit n/2-Natronlauge titriert. Verbrauch von n/2-NaOH: Gef. 1,75 ccm; Ber. für eine Reaktion nach der Gleichung (6) 1,94 ccm.

Die oben angeführten analytischen Daten sind wohl am einfachsten so zu deuten, daß dem krystallinen Niederschlag die Struktur von Bis-piperidinomethyl-cyanacetamid (IV) zugeteilt wird. Die Substanz würde dann nach Gleichung (5) entstehen und nach Gleichung (6) unter Abspaltung von Piperidin und Formaldehyd wieder zerfallen.

Die Verbindung wäre somit von ähnlicher Natur wie die von Dilthey und Mitarbeitern<sup>2)</sup> bei anderen Knoevenagel-schen Kondensationen erhaltenen Zwischenkörper. Jedoch stellt die vorliegende Substanz einen anderen, meines Wissens neuen Typus dar in der Hinsicht, daß sie eine Verbindung von einem Mol Methylenverbindung mit zwei Molen Methylolamin ist. Über eine Verbindung von 2 Molen Formaldehyd mit 1 Mol Malonester vgl. Welch<sup>3)</sup> sowie Gault und Roesch<sup>4)</sup>.

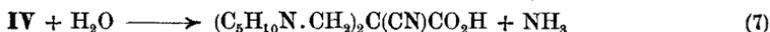
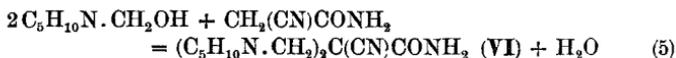
<sup>1)</sup> N-Bestimmungen aus verschiedenen 1- oder 2 mal umkrystallisierten Präparaten der Substanz.

<sup>2)</sup> Vgl. Anm. 2, S. 119.

<sup>3)</sup> J. chem. Soc., London 1930, 257.

<sup>4)</sup> Bull. Soc. chim. France [5] 4, 1410 (1937).

Das Ergebnis der Elementaranalyse zeigt, daß die Substanz nicht absolut rein ist, was bei der Unbeständigkeit des Produktes nicht über- rascht. Das gefundene Defizit an Stickstoff kann durch Annahme, daß etwa  $\frac{1}{5}$  der Substanz nach Gleichung (7) partiell hydrolysiert worden ist, erklärt werden.



Das frei werdende Ammoniak wird dabei in der sauren Reaktions- lösung sofort gebunden.

Versuche zur Darstellung von Bis-piperidinomethyl-cyan- acetamid aus Cyanacetamid, Piperidin und Formaldehyd sind angefangen worden.

Die Versuche mit verschiedenen Proportionen von Pipe- ridinomethanol und Cyanacetamid (S. 123) geben Anlaß zur Ver- mutung, daß das Bis-piperidinomethyl-cyanacetamid in größeren Mengen nur bei Überschuß von Piperidinomethanol — oder Piperidin und Formaldehyd getrennt — im Verhältnis zum Cyanacetamid entsteht; bei Überschuß von Cyanacetamid dürfte hauptsächlich das einfachere Zwischenprodukt  $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{CN})\text{CONH}_2$  entstehen.

### Zusammenfassung

1. Die Anfangsgeschwindigkeit der Abnahme der Formalde- hydkonzentration beim Zusammenbringen äquimolarer Mengen Cyanacetamid und Formaldehyd in Phosphat-gepuffertes wäßriger Lösung wurde bei konstantem  $p_{\text{H}}$  geprüft und dabei folgendes gefunden:

A. Zusätze von den sekundären Aminen Piperidin, Diäthyl- amin, Di-isoamylamin und Diäthylolamin in Form ihrer salz- sauren Salze bewirken eine ungefähr gleiche Vergrößerung der Anfangsgeschwindigkeit verglichen mit den Ergebnissen von Versuchen ohne sekundärem Amin bei demselben  $p_{\text{H}}$ ; Piperazin scheint pro Äquivalent etwas schwächer zu wirken. Hippur- säure und Guanidinoessigsäure bewirken keine deutlich nach- weisbare Vergrößerung der Anfangsgeschwindigkeit.

B. Versuche bei verschiedenen  $p_{\text{H}}$ -Werten in Gegenwart von Piperidinhydrochlorid zeigen, daß die vom genannten Salz hervorgerufene Vergrößerung der Anfangsgeschwindigkeit:

- a) etwa der Piperidinsalzkonzentration proportional ist:
- b) in stärker sauren Lösungen ungefähr proportional dem Quadrat der Hydroxylionenkonzentration anwächst:
- c) in schwächer saurem Gebiet nicht mehr so steil mit der Hydroxylionenkonzentration anwächst.

Das unter b) angegebene Verhalten wird als ein kinetischer Nachweis für den Verlauf der Reaktion über ein Addukt des freien Piperidins an den Aldehyd als Zwischenkörper aufgefaßt. Die Struktur des Addukts wird diskutiert.

2. Bei Versuchen mit Piperidinomethanol und Cyanacetamid wurde ein krystallisierter Zwischenkörper, nämlich Bis-piperidinomethyl-cyanacetamid (IV) erhalten.