

die anfangs noch ungelöste Substanzmenge in Lösung. Mit dem Jodzusatz wurde fortgefahren, bis in einer herausgenommenen Probe sich freies Jod mit Stärke eben nachweisen ließ. Gegen Ende der Operation färbt sich die Lösung gelb bis bräunlich. Versuchsdauer ca. 2½ Stdn. Verbraucht wurden z. B. von 0.405 g Sbst. 33.0 ccm $\frac{1}{10}$ -Jodlösung, von 0.189 g Sbst. 16.0 ccm, von 0.106 g Sbst. 11.6 ccm. Wurde nicht bei Luftabschluß gearbeitet, so traten ähnliche (unauffällige) Farberscheinungen auf.

Bei den obigen Versuchen wurde nach Zugabe des Jods der Alkohol verdampft. Der Rückstand wurde mit kaltem Wasser ausgezogen, dabei blieb eine dunkle, amorphe Substanz zurück, welche, obwohl nur wenig löslich, dem Wasser eine violettrote Farbe erteilte. Die Lösung wurde mit Tierkohle entfärbt und dann eingedampft. In geringer Menge hinterblieb ein farbloser Syrup, der von einzelnen dünnen Krystallen durchsetzt war. Seine Lösung gab mit Silbernitrat sofort eine Fällung von Silberjodid. Da sich die Krystallisation auf keine Weise vermehren ließ, wurde die Substanz in üblicher Weise in das Chloroplatinat übergeführt. Beim fast völligen Verdunsten des Wassers wurden neben amorpher Substanz in geringer Menge gelbe, haardünne Krystalle erhalten. Die schwer löslichen, derben Krystalle des Methyl-kollidiniumchloroplatinats zeigten sich nicht.

160. Helmuth Scheibler und Paul Baumgarten: Über eine Synthese von *N*-Alkyliden-aminosäuren und ihre Überführung in *N*-Alkyl-aminosäuren durch Hydrierung.

(I. Mitteilung.)

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

(Eingegangen am 13. März 1922.)

Bisher sind unsere Kenntnisse über die *N*-Alkyliden-aminosäuren noch sehr lückenhaft, obgleich diesen Verbindungen sowohl in chemischer¹⁾, gerbtechnischer²⁾ und pflanzenphysiologischer Hinsicht erhöhte Bedeutung zukommt.

Man sollte annehmen, daß Aldehyde besonders leicht mit den Estern der Aminosäuren reagieren würden, die ja nur

¹⁾ Schiff, A. 210, 117 [1881]; 310, 28 [1899]; 319, 59, 287 [1901]; 325, 348 [1902]; Niementowski u. Orzechowski, B. 28, 2809 [1895]; Niementowski, B. 27, 1394 [1894]; Mehner, J. pr. [2] 63, 243 [1901]; Erdmann, J. pr. [2] 63, 387 [1901]; Heller u. Fiesselmann, A. 324, 118 [1902]; Houben u. Arnold, B. 41, 1565 [1908]; Franzen u. Fellmer, J. pr. [2] 95, 299 [1917]; H. Krause, B. 51, 136, 542, 1556 [1918].

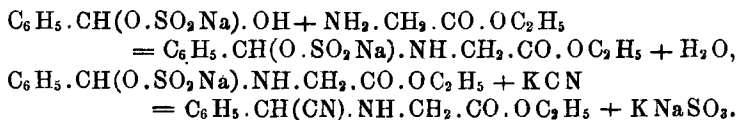
²⁾ O. Gerngroß, Z. Ang. 33, 136 [1920]; Collegium 1920, 2; 1921, 169, 489.

basische Funktionen besitzen und nicht wie die Aminosäuren selbst amphotere Eigenschaften haben. In der Tat erhielt auch O. Gerngroß¹⁾ aus äquimolekularen Mengen Glycyl-glycinester und *o*-Vanillin oder *o*-Protocatechualdehyd in fast quantitativer Ausbeute die gut krystallisierenden Kondensationsprodukte von der normalen Zusammensetzung und dem Verhalten der Schiffischen Basen.

Als wir dagegen Benzaldehyd oder Piperonal mit Glycin-ester in äquimolekularem Verhältnis zur Reaktion brachten, konnten wir feststellen, daß nach Beendigung des Umsatzes noch immer freier Aldehyd zurückblieb. Aus den Reaktionsprodukten ließ sich der Benzyliden-glycinester oder Piperonyliden-glycinester nicht ohne weiteres isolieren. Doch gelang es, ihre Bildung durch Überführung in Benzyl-glycin oder Piperonyl-glycin durch Hydrierung des Einwirkungsproduktes nachzuweisen. Da die Ausbeuten aber nur 19% der Theorie betrugen, so liegt der Schluß nahe, daß im Gegensatz zu den von Gerngroß studierten Reaktionen Benzaldehyd und Piperonal mit Glycin-ester außer in normaler Weise auch noch unter Bildung komplizierter Produkte reagieren.

Recht gute Ausbeuten an Alkyliden-aminosäuren erhält man dagegen auf einem Umwege, der über die *N*-Cyanalkyl-aminosäure-ester führt. Es wurde so eine neue Methode von allgemeiner Anwendungsfähigkeit gefunden, da nicht nur Aldehyde, sondern auch Ketone verwandt werden können. So wurde mit Aceton das Isopropyliden-glycin und aus diesem durch Hydrierung das Isopropyl-glycin erhalten, dessen Synthese auf anderem Wege bisher noch nicht gelungen ist.

Die *N*-Cyanalkyl-aminosäure-ester wurden ebenso wie die *N*-Cyanalkyl-amine unter Vermittlung der Natriumdisulfit-Verbindungen der Aldehyde bzw. Ketone dargestellt²⁾, z. B. bei Verwendung von Benzaldehyd und Glycin-ester der *N*-Cyanbenzyl-glycinester:

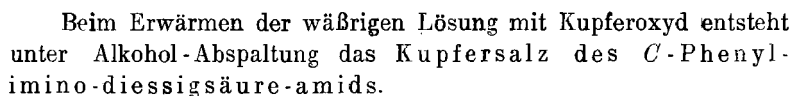


Die Natriumdisulfit-Verbindungen der Aldehyde und Ketone setzen sich mit Aminosäure-estern bereits in der Kälte unter Bil-

¹⁾ Bio. Z. 108, 89 [1920].

²⁾ H. Bucherer u. Schwalbe, B. 39, 2796 [1906]; E. Knoevenagel, B. 37, 4077 [1904].

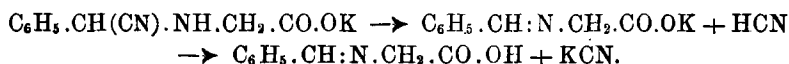
Wie bereits Stadnikoff¹⁾ feststellte, der verschiedene Cyanalkyl-aminosäure-ester in Form ihrer salzsauren Salze herstellte, verseift warme 20-proz. Salzsäure diese Ester zu Iminodicarbonsäuren. Wir fanden, daß konz. Schwefelsäure in der Kälte nur die Cyangruppe unter Bildung eines Säureamids angreift, während die Estergruppe erhalten bleibt. So entsteht aus Cyan-benzyl-glycinester (*C*-Phenyl-iminodiessigsäure-äthylester-nitril) bei der Einwirkung von konz. Schwefelsäure *C*-Phenyl-iminodiessigsäure-äthylester-amid:


$$\begin{aligned} & \text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}(\text{CN}) \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{OC}_2\text{H}_5 + \text{KOH} \\ & \quad = \text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}(\text{CN}) \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{OK} + \text{C}_2\text{H}_5 \cdot \text{OH}, \\ & \text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}(\text{CN}) \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{OK} \\ & \quad \rightarrow \underbrace{(\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH} \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{O})}_{\rightarrow \text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH} : \text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}} + \text{KCN} \end{aligned}$$

¹) Stadnikoff, B. 40, 1018, 4350, 4353 [1907]; 41, 4364 [1908].

²⁾ Johansson, B. 48, 1265 [1915]; vergl. auch E. Fischer u. H. Scheibler, B. 42, 1228 [1909].

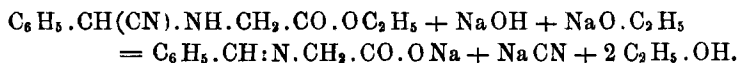
scheinlicher zu sein, als die Abspaltung von Cyanwasserstoff aus dem Kaliumsalz des Cyan-benzyl-glycins unter primärer Bildung von Benzyliden-glycin-kalium:



Auch im Hinblick auf die Untersuchungen von Schiff¹⁾ und Sörensen²⁾, nach welchen die Methylen-aminosäuren ausgesprochen saure Eigenschaften haben, so daß man Aminosäuren bei Gegenwart von Formaldehyd acidimetrisch titrieren kann, erscheint eine Umsetzung von Salzen der Alkyliden-aminosäuren mit Cyanwasserstoff im höchsten Maße unwahrscheinlich.

Der Nachweis, daß die Einwirkung von 1 Mol. Kaliumhydroxyd in der Weise erfolgt, daß neben Kaliumcyanid die freie Alkyliden-aminosäure und nicht etwa deren Ester gebildet wird, konnte durch die Analyse des sirupösen und unreinen Produktes nicht erbracht werden. Doch sprechen dafür schon die äußeren Eigenschaften: die Löslichkeit in der berechneten Menge eiskalter, sehr verdünnter, wäßriger Natronlauge und die Unlöslichkeit in Äther. Ferner gibt die alkoholische Lösung mit 1 Mol. Alkaliäthylat sofort die Salze der Alkyliden-aminosäuren, die in manchen Fällen sofort aus der alkoholischen Lösung auskrystallisieren. Wenn es sich hier um die Verseifung eines Esters handelte, so wäre die Einwirkung von Alkalihydroxyd während einer längeren Zeitdauer erforderlich gewesen.

Man kann nun die Alkalisalze der Alkyliden-aminosäuren direkt aus den Cyanalkyl-aminosäure-estern durch Einwirkung von 1 Mol. Alkalihydroxyd und 1 Mol. Alkaliäthylat in absolut-alkoholischer Lösung herstellen. In einigen Fällen gelang es, die Natriumsalze zu isolieren. Sie krystallisierten aus der alkoholischen Lösung aus, während Cyannatrium in der Mutterlauge blieb. Beim Benzyliden-glycin wurde das Salz in analysenreiner Form erhalten. Die Reaktion vollzieht sich demnach im Sinne folgender Gleichung:

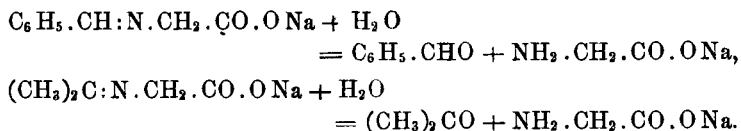


Die Natriumsalze bilden in reinem Zustande weiße, hygroscopische Krystallpulver. Bei starker Kühlung lösen sie sich in

¹⁾ Schiff, A. 325, 348 [1902].

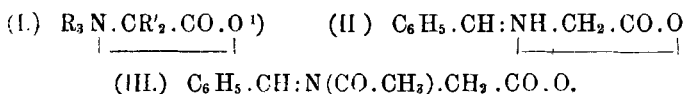
²⁾ Sörensen, Bio. Z. 7, 45 [1907]; vergl. auch Biochem. Handlexikon IV, 399.

Wasser ohne Zersetzung, doch schon bei Zimmertemperatur macht sich ein deutlicher hydrolytischer Zerfall bemerkbar. Durch warmes Wasser erfolgt sofort Spaltung unter Bildung von Aldehyd oder Keton, z. B.:



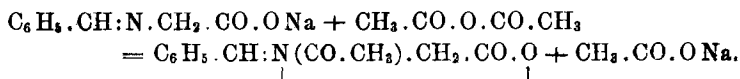
Von besonderem Interesse ist die Fähigkeit dieser Natriumsalze, bei der Einwirkung von Acetylchlorid oder Essigsäure-anhydrid Acetylderivate zu liefern. Eingehend untersucht wurde bisher das Umsetzungsprodukt von Benzyliden-glycin-natrium mit Essigsäure-anhydrid. Die Reaktion vollzieht sich bei Abwesenheit von Wasser, wenn das Natriumsalz, in Tetrachlorkohlenstoff suspendiert, mit der berechneten Menge des Anhydrids in der Wärme zur Reaktion gebracht wird. Der erhaltene, gut krystallisierte Körper wurde durch Analyse und Untersuchung der bei der hydrolytischen Aufspaltung entstehenden Produkte als ein Acetylderivat des Benzyliden-glycins mit einer am Stickstoffatom gebundenen Acetylgruppe unzweifelhaft sichergestellt. Die bisher angenommene Formulierung des Benzyliden-glycins läßt nun aber die Bildung eines *N*-Acetylderivates nicht zu. Eine solche ist nur möglich, wenn die Alkyliden-aminosäure in einer tautomeren Form reagieren kann, welche ein am Stickstoff substituirbares Wasserstoffatom, also eine Iminogruppe, enthält.

Bekanntlich reagieren die Aminosäuren infolge der Anwesenheit einer sauren Carboxylgruppe und einer basischen Aminogruppe amphoter. Man kann sie daher als in sich abgesättigte cyclische Ammoniumsalze mit fünfwertigem Stickstoffatom auffassen. Die Existenz der »Betaine« bestätigt diese Annahme; denn für diese kommt als einzig mögliche Formulierung nur das Schema I in Betracht: Die Betain-Formel des Benzyliden-glycins (II) erklärt in ungezwungener Weise die Bildung eines Acetylderivates, so daß man letzteres als Acetyl-benzyliden-betain (III) bezeichnen kann.

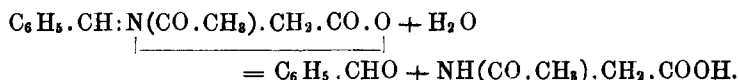


1) R' = H im einfachsten Falle beim gewöhnlichen Betain.

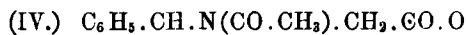
Seine Bildung vollzieht sich dann in folgender Weise:



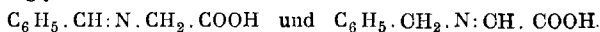
Das Acetyl-benzyliden-betain ist ebenso wie die nicht acetylierte Säure und deren Natriumsalz eine stark ungesättigte Verbindung und wird von warmem Wasser hydrolytisch gespalten. Die hierbei entstehenden Produkte: Benzaldehyd und Acetursäure, ließen sich als solche identifizieren:



Das oben formulierte Lacton, das als Zwischenprodukt bei der Bildung des Benzyliden-glycins angenommen wurde, könnte auch eine *N*-Acetylverbindung (IV) liefern. Alsdann käme dem Natriumsalz des Benzyliden-glycins die Formel V zu. Das Verhalten dieses Salzes bei der Hydrierung spricht aber dafür, daß ein normales Salz wenigstens in der wäßrigen und alkoholischen Lösung vorliegt.



Erlenmeyer jun.¹⁾ nahm die Bildung von Benzyliden-glycin als Zwischenprodukt bei der Kondensation von Benzaldehyd und Glykokoll durch Natriumhydroxyd zu der Benzylidenverbindung von Phenyl-aminomilchsäure und Diphenyl-oxäthylamin an. Erlenmeyer schreibt dem Benzyliden-glycin zwei tautomere Formen zu:



Doch auch die zweite dieser Formulierungen kann nicht die Bildung eines *N*-Acetylderivates des Benzyliden-glycins erklären. Verbindungen von Schiffischen Basen (Azomethinen) mit organischen Säuren sind z. B. beim Dehydro-indigo beschrieben worden²⁾. Doch handelt es sich in diesen Fällen um eine Anlagerung der organischen Säure an die Doppelbindung und zwar in der Weise, daß die Acylgruppe (das Säure-Anion) an das Kohlenstoffatom tritt. Bei dem von uns untersuchten Körper liegt aber eine echte *N*-Acylverbindung vor.

Die drei dargestellten *N*-Alkyliden-aminosäuren, nämlich Benzyliden-, Piperonyliden- und Isopropyliden-glycin, bezw. deren Alkalisalze lassen sich glatt durch Wasserstoff-Anlagerung in die entsprechenden *N*-Alkyl-aminosäuren überführen. Die Hydrierung gelingt sowohl in siedender alkoholischer Lösung mit Natrium als auch in kalter wäßriger Lösung mit Natrium-amalgam. Im letzteren Falle kann man auch gleich-

¹⁾ A. 307, 83, 93 [1899].

²⁾ L. Kalb, B. 45, 2136 [1912].

zeitig noch acetylieren und erhält dann sofort die Acetylverbindungen der Alkyl-aminosäuren, z. B. aus *N*-Benzyliden-glycin die Acetylverbindung des *N*-Benzyl-glycins.

Da die verschiedenen Reaktionen über die *N*-Cyanalkyl-aminosäure-ester bis zu den alkylierten Aminosäuren sich mit recht guter Ausbeute vollziehen, so ist nunmehr durch die Verwendung der leicht zugänglichen Aldehyde und Ketone eine neue und bessere Methode zur Darstellung der am Stickstoff alkylierten Aminosäuren gefunden worden und zwar vor allem derjenigen mit dem einfachen oder substituierten Benzylrest. Diese letzteren beanspruchen besonderes Interesse wegen ihrer Beziehungen zum Isochinolin und zu einigen Pflanzenalkaloiden. Noch nicht abgeschlossene, in dieser Hinsicht ausgeführte Versuche lassen auch die Hoffnung, Isochinolin und seine Derivate aus den erwähnten Aminosäuren zu synthetisieren, nicht unberechtigt erscheinen.

Beschreibung der Versuche.

Einwirkung von Glycin-äthylester auf aromatische Aldehyde.

Kondensation von Benzaldehyd mit Glycin-äthylester und Hydrierung des Reaktionsproduktes.

Äquimol.-Mengen von Glycin-ester und Benzaldehyd reagieren beim Vermischen sofort miteinander unter starker Erwärmung und Ausscheidung von Wasser. Um die Reaktion zu mildern, wurden beide Komponenten mit Äther verdünnt und dann unter Kühlung zusammengegeben. Auch unter diesen Bedingungen setzte bald eine Trübung der Lösung infolge der Abspaltung von Wasser ein. Dieses wurde durch Zugabe von ausgeglühtem Natriumsulfat gebunden. Nach mehrstündigem Stehen wurde der Äther verdampft, und es blieb ein hellgelb gefärbtes Öl zurück, das, nach dem Geruche zu schließen, noch freien Benzaldehyd enthielt. Um diesen zu entfernen, wurde das Öl in wenig Äther aufgenommen, mit einer konz. Lösung von Natriumdisulfit geschüttelt, dann mit verd. Sodalösung und schließlich mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat wurde eine Reinigung des Reaktionsproduktes durch Destillation unter vermindertem Druck versucht. Bei etwa 115° ging auch eine amin-artig riechende Flüssigkeit in geringer Menge über, doch setzte gleichzeitig eine Polymerisation des Kolbeninhaltes ein. Beim Erkalten blieb ein glasig erstarrtes, rotbraunes Harz zurück, das in Äther und in Alkohol löslich war.

Bei der Wiederholung des Versuches wurde das Rohprodukt der Kondensation von Benzaldehyd mit Glycin-ester der Hydrierung mit Aluminium-amalgam unterworfen. Zu diesem Zwecke wurden 10 g in 300 ccm Äther gelöst und in einen mit Rückflußkühler verbundenen Kolben gegeben, in dem sich 10 g amalgamierter Aluminiumdraht befanden. Durch zeitweise Zugabe von wenig Wasser wurde die Reaktion dauernd in Gang gehalten. Nach 3 Tagen war die Gasentwicklung beendet, und eine Probe der ätherischen Lösung entfärbte soda-alkalische Permanganat-Lösung erst nach längerer Zeit. Der Aluminiumhydroxyd-Schlamm wurde gründlich mit Äther ausgewaschen, der Äther verdampft und das zurückbleibende Öl unter vermindertem Druck destilliert. Nach einer geringen Menge Vorlauf ging der Benzyl-glycin-ester unter 50 mm Druck bei 175—179° über¹⁾. Die Ausbeute betrug 1.6 g oder 15.8% der Theorie.

Er wurde durch Überführung in Benzyl-glycin-Hydrochlorid identifiziert durch Verseifung mit konz. Salzsäure auf dem Wasserbad. Die beim Verdampfen zurückbleibende Krystallmasse wurde aus heißem Alkohol umkrystallisiert. Man erhielt so weiße, schuppige, glänzende Krystalle, die bei 214—216° (korr.)²⁾ unter Zersetzung schmolzen.

Einfacher ist die Hydrierung mit Natrium und Alkohol. Diese wurde ebenfalls mit 10 g des durch Kondensation von Glycin-ester mit Benzaldehyd entstandenen Öles durchgeführt. Es wurde in 200 g absol. Alkohol gelöst und dann 10 g in Scheiben geschnittenes Natrium allmählich unter Erwärmung auf dem Wasserbade durch den Rückflußkühler hinzugegeben. Nach beendeter Reaktion goß man die abgekühlte rotbraune Flüssigkeit in langsamem Strom unter Umrühren zu 45 g kalter Salzsäure (spez. Gew. 1.19). Nachdem das entstandene Natriumchlorid sich abgesetzt hatte, wurde von diesem abgenutscht, mit Alkohol ausgewaschen und das Filtrat unter vermindertem Druck zur Trockne gebracht. Beim Aufnehmen mit absol. Alkohol blieb noch eine geringe Menge Natriumchlorid zurück, von der abfiltriert wurde. Beim Versetzen mit absol. Äther schied sich das Benzyl-glycin-Hydrochlorid als weißer Niederschlag ab, der zur völligen Reinigung aus heißem Alkohol umkrystallisiert wurde. Die Ausbeute betrug 2.1 g oder 19% der Theorie. Die Substanz schmolz bei 214—216° (korr.) unter Zersetzung.

¹⁾ Mason, Winder, Soc. 65, 188 [1894]: Sdp.₁₀₋₂₀ 160—165°; Manich', Kuphal, B. 45, 316 [1912]: Sdp.₁₈ 153—154°.

²⁾ Soc. 65, 187; B. 45, 317 [1912]: Schmp. 214—215°; E. Fischer u. v. Mechel, B. 49, 1362 [1916].

N-Acetyl-*N*-benzyl-glycin¹⁾, $C_6H_5.CH_2.N(CO.CH_3).CH_2.CO.OH$.

Die Hydrierung des Kondensationsproduktes von Glycin-ester mit Benzaldehyd gelingt auch mittels Natrium-amalgams und kann mit einer Acetylierung kombiniert werden. Zu diesem Zweck wurden 17.1 g Kondensationsprodukt in Wasser suspendiert und unter Eiskühlung und dauerndem Schütteln in kleinen Portionen 250 g 2½-proz. Natrium-amalgam und 10 g Essigsäure-anhydrid abwechselnd hinzugegeben. Nach beendeter Reaktion wurde die alkalische Flüssigkeit ausgeäthert und dann mit konz. Salzsäure bis zur sauren Reaktion gegen Kongopapier versetzt. Das Reaktionsprodukt schied sich teilweise als Öl ab, während eine erhebliche Menge in Lösung blieb. Es wurde daher mit Äther mehrmals extrahiert, vom Extraktionsmittel befreit und der Rückstand zur Entfernung von Essigsäure im Vakuum-Exsiccator über Kaliumhydroxyd längere Zeit aufbewahrt. Hierbei erstarrte er zu einer harten Krystallmasse, die nach dem Zerkleinern durch Auswaschen mit wenig absol. Äther von harzigen Beimengungen befreit wurde. Das so erhaltene Rohprodukt wurde aus heißem Chloroform unter Zusatz von wenig Petroläther umkrystallisiert. Die Ausbeute an reinem Produkt betrug 2 g oder 11% der Theorie.

Der Körper bildet weiße, büschelförmig angeordnete Krystallnadeln, die bei 126.5° (korr.) schmelzen.

0.1565 g Sbst.: 0.3665 g CO₂, 0.0893 g H₂O. — 0.1444 g Sbst.: 8.2 ccm N. (22°, 758 mm).

C₁₁H₁₃O₃N (207.17). Ber. C 63.74, H 6.32, N 6.76.

Gef. » 63.89, » 6.39, » 6.45.

N-Acetyl-*N*-benzyl-glycin ist leicht löslich in Alkohol, in der Kälte löslich in Essigester, Chloroform und Aceton und leicht löslich in diesen Mitteln in der Wärme. Benzol löst in der Kälte schwer, leichter beim Erwärmen. Absol. Äther, Schwefelkohlenstoff und Petroläther lösen selbst in der Wärme nur schwer. In kaltem Wasser ist der Körper nur schwer löslich; da er aber von warmem Wasser leicht aufgenommen wird, so kann er hieraus umkrystallisiert werden.

Durch Kochen mit 20-proz. Salzsäure am Rückflußkühler wurde die Acetylgruppe abgespalten und Benzyl-glycin-Hydrochlorid gebildet, welches nach dem Erkalten den Kolben als Krystallbrei erfüllte. Aus heißem Alkohol umkrystallisiert, hatte es den richtigen Schmp. 214—216° (korr.) unter Zersetzung.

¹⁾ vergl. auch die im Folgenden beschriebene Darstellung aus dem Natriumsalz des Benzyliden-glycins.

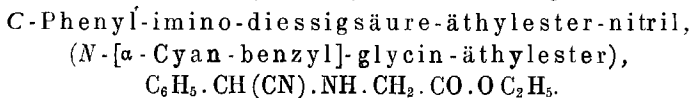
Kondensation von Piperonal mit Glycin-äthylester.

Eine alkoholische Lösung von Glycin-ester, hergestellt aus 6 g Glycin-ester-Hydrochlorid, das in absol. Alkohol suspendiert und mit einer Äthylat-Lösung aus 0.98 g Natrium versetzt worden war, wurde, ohne vom ausgeschiedenen Natriumchlorid abzufiltrieren, mit einer alkoholischen Lösung von 6.4 g Piperonal versetzt und 2 Stdn. am Rückflußkühler gekocht. Nach mehrstündigem Stehen wurde durch Eintragen von 15 g Natrium in der oben beschriebenen Weise hydriert. Nach dem Erkalten wurde in 55 ccm konz. Salzsäure (spez. Gew. 1.19) eingetragen, vom Natriumchlorid abfiltriert und das Filtrat auf dem Wasserbade eingedampft. Von dem bei der Kondensation entstandenen Harze wurde durch Versetzen mit Wasser, Abdekantieren und Behandeln mit Tierkohle befreit. Das nunmehr klare, nur wenig gefärbte Filtrat wurde unter vermindertem Druck zur Trockne gebracht, durch Abdampfen mit absol. Alkohol vom Wasser völlig befreit und der Rückstand mit heißem absol. Alkohol ausgelaugt.

Aus den Auszügen krystallisierte nach dem Einengen und kurzem Stehen das Piperonyl-glycin-Hydrochlorid, welches durch Umkrystallisieren aus absol. Alkohol gereinigt wurde. Die Ausbeute an Rohprodukt betrug 1.5 g oder 14.3% der Theorie. Der Körper wurde in Form weißer, kleiner Krystallblättchen erhalten, die in Äther unlöslich sind, sich schwer in kaltem, leicht in heißem Alkohol und in Wasser lösen. Er schmolz bei 224° (korr.) in Übereinstimmung mit dem im Folgenden beschriebenen, auf anderem Wege erhaltenen Produkt.

Zur Identifizierung wurde das Hydrochlorid in die freie Aminosäure übergeführt, die von Mannich und Kuphal¹⁾ bereits dargestellt worden ist. Dies geschah durch Versetzen der alkoholischen Lösung des Hydrochlorids mit der molekularen Menge von Natriumäthylat-Lösung, die aus der berechneten Menge Natrium bereitet worden war. Nach dem Abfiltrieren vom ausgeschiedenen Natriumchlorid wurde die alkoholische Lösung auf dem Wasserbade zur Trockne gebracht und der Rückstand aus heißem Wasser umkrystallisiert. Nach nochmaliger Krystallisation hatte das Piperonyl-glycin den Schmp. $206-207^{\circ}$ (korr.) in Übereinstimmung mit den Angaben der Literatur.

Synthese der *N*-Alkyliden- und *N*-Alkyl-amino-essigsäuren über die *N*-Cyanalkyl-amino-essigsäure-ester.



38 g (1 Mol) Benzaldehyd-Natriumdisulfit wurden in 70 ccm Wasser suspendiert und unter Eiskühlung und Turbinieren

¹⁾ B. 45, 319 [1912].

mit einer wäßrigen Lösung von Glycin-ester versetzt. Diese wurde unter Kühlung in einer Eis-Kochsalz-Mischung aus 27.8 g (1.1 Mol) Glycin-äthylester-Hydrochlorid, in wenig Wasser gelöst, mit konz. Natronlauge in berechneter Menge (aus 4.58 g Natrium) hergestellt. Das Reaktionsgemisch wurde $2\frac{1}{2}$ Stdn. auf Eis, zuletzt $\frac{1}{2}$ Stde. bei Zimmertemperatur turbiniert. Benzaldehyd-Natriumsulfid ging in Lösung, während sich andererseits eine geringe Menge feiner, glänzender Krystalle ausschied, wahrscheinlich das Sulfid des Benzyliden-glycin-esters. Man gab nach beendeter Einwirkung eine konz. wäßrige Lösung von 11.8 g (1 Mol) Cyankalium zu und ließ 1 Stde. stehen. Die Flüssigkeit trübte sich sofort milchig und schied nach einigem Verweilen eine Ölschicht ab. Man ätherte nach mehrstündigem Stehen und Aussalzen mit Kochsalz einige Male aus und trocknete die ätherischen Auszüge mit frisch ausgeglühtem Natriumsulfat. Nach dem Abdampfen des Äthers, dessen letzte Anteile unter vermindertem Druck entfernt wurden, blieb der Nitril-ester als hellgelbes Öl in einer Ausbeute von 36.8 g zurück, entspr. 90.4% der Theorie, auf Benzaldehyd-Natriumsulfid und reines Endprodukt bezogen.

Der in angegebener Weise erhaltene, in Alkohol oder in Äther leicht lösliche Nitril-ester liegt in ziemlich reiner Form vor, da er mit 97-proz. Ausbeute das im Folgenden beschriebene Hydrochlorid liefert. Eine Reinigung durch Destillation unter vermindertem Druck war nicht durchführbar. Zwar destillierte unter 26 mm Druck nach einem aus Benzaldehyd bestehenden Vorlauf die Hauptfraktion von $175-177^{\circ}$ (korr.) über, aber gleichzeitig setzte eine Zersetzung ein, und erhebliche Mengen verharzter Substanz blieben im Kolben zurück. Es wurde also durch die Destillation eher eine Verunreinigung erzielt, wie die Analyse und die hierbei gebildeten Umwandlungsprodukte anzeigten. So ließ sich auch Benzaldehyd in dem destillierten Produkt als Phenyl-hydrazon nachweisen.

Hydrochlorid: Durch eine Lösung von 3.8 g Nitril-ester in absol. Äther wurde etwa $1\frac{1}{2}$ Stde. ein Strom von trockenem Chlorwasserstoff geleitet. Zur Vermeidung einer Feuchtigkeitsaufnahme während des Vorganges verschloß man den Rückflußkühler, welcher gleichzeitig zur Gasableitung diente, mit einem Chlorcalcium-Rohr. Das ausfallende Hydrochlorid ballte sich anfangs zu klebrigen Klumpen zusammen, die sich dann im weiteren Verlauf in ein feines Krystallpulver umwandelten. Nach beendeter Sättigung mit Chlorwasserstoff ließ man 3 Stdn. gut verschlossen stehen, dekantierte den Äther, schlämmte mit absol. Äther auf, dekantierte nochmals und wiederholte diese Operation in gleicher Weise. Getrocknet wurde im Vakuum-Exsiccator über Schwefelsäure und Ätznatron. Die Ausbeute an reinem Hydrochlorid betrug

4.3 g oder 97% der Theorie, d. h. der angewandte Nitril-ester lag zu 97% in reiner Form vor, da die Bildung des Hydrochlorids wohl als quantitativ anzusehen ist. Der Wasch-Äther gab beim Eindampfen als Rückstand nur Spuren von Benzaldehyd.

Das Hydrochlorid bildet kleine weiße Krystalle. Im zugeschmolzenen Capillarrohr schmilzt es unter Zersetzung bei 83.5° (korr.)¹⁾. In Äther ist es nicht, in Alkohol von Zimmertemperatur merklich löslich. Durch kaltes Wasser wird das Salz hydrolytisch gespalten, unter Bildung von Nitril-ester, der sich in Tröpfchen auf dem Boden des Gefäßes abscheidet. In 20-proz. Salzsäure löst das Hydrochlorid sich besonders beim Kochen. Mit wäßrigen Alkalilaugen erfolgt weitgehende Spaltung, denn es läßt sich alsdann Blausäure durch die Berliner-Blau-Reaktion nachweisen.

C-Phenyl-imino-diessigsäure-äthylester-amid,
 $C_6H_5 \cdot CH(CO \cdot NH_2) \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CO \cdot OC_2H_5$.

5 g Nitril-ester wurden in 40 g konz. Schwefelsäure eingetragen. Hierbei färbte sich die Schwefelsäure braun, und es bildete sich zunächst eine schwammige Masse, die langsam in Lösung ging. Nach etwa 24-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur goß man das Schwefelsäure-Gemisch in langsamem Strome in eisgekühlten absol. Alkohol und neutralisierte unter dauernder Kühlung und kräftigem Schütteln mit einer gesättigten Lösung von Ammoniak in absol. Alkohol. Das dabei krystallinisch ausfallende Ammoniumsulfat wurde nach etwa $\frac{1}{2}$ Stde. durch Abnutschen von der alkoholischen Lösung getrennt und mit absol. Alkohol ausgewaschen. Nach dem Einengen des Filtrats krystallisierte beim Abkühlen das Estersäure-amid aus; es wurde in der Kälte abfiltriert und mit gekühltem Alkohol nachgewaschen. Die Ausbeute betrug zusammen mit einer zweiten, aus der Mutterlauge erhaltenen Krystallisation 3.3 g oder 63% der Theorie.

Durch Umkrystallisieren erhält man ein analysenreines Präparat in Form weißer, glänzender Krystallnadelchen, die bei 135° (korr.) schmelzen.

0.1867 g Sbst.: 0.4152 g CO_2 , 0.1176 g H_2O . — 0.1994 g Sbst.: 20.5 ccm N (15° , 754 mm).

$C_{12}H_{16}O_3N_2$ (236.21). Ber. C 60.99, H 6.83, N 11.86.
 Gef. » 60.67, » 7.05, » 11.96.

Das Estersäure-amid ist in der Wärme leicht löslich in Alkohol und Wasser; wenig löslich in kaltem Alkohol und Wasser und un-

¹⁾ Stadnikoff, B. 41, 4364 [1908], gibt 82° an.

löslich in Äther. Durch Erwärmen mit Natronlauge tritt vollständige Verseifung unter Ammoniak-Entwicklung ein.

Kupfersalz des *C*-Phenyl-imino-diessigsäure-amids: Kupferoxyd verseift nur die Estergruppe unter Bildung des Kupfersalzes $[\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}(\text{CO} \cdot \text{NH}_2) \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{O}]_2\text{Cu}$.

Zu diesem Zweck wurde der Säureamid-ester mit einer wäßrigen Suspension frisch gefällten Kupferoxyds $\frac{1}{2}$ Stde. in der Hitze digeriert. Hierbei trat unter Alkohol-Abspaltung Lösung des Kupferoxyds ein. Aus dem tiefblauen Filtrat krystallisierte beim Einengen das Salz aus, dessen Abscheidung durch mehrmaliges Abdampfen mit Alkohol vervollständigt wurde. Nach 24-stündigem Stehen wurde das feinkrystallinische, himmelblaue Salz abfiltriert, mit Alkohol gewaschen und im Vakuum-Exsiccator über Schwefelsäure getrocknet.

Das Salz enthält kein Krystallwasser, denn beim Trocknen im Vakuum bei 100° findet keine Gewichtsabnahme statt, und die Kupfer-Bestimmung liefert einen auf die wasserfreie Verbindung passenden Wert.

0.1370 g Sbst.: 0.0228 g CuO.

$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{N}_4\text{Cu}$ (477.89). Ber. Cu 13.31. Gef. Cu 13.30.

N-Benzyliden-glycin, $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH} : \text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$.

Zur einer alkoholischen Lösung von 1 Mol *C*-Phenyl-iminodiessigsäure-äthylester-nitril wurde eine alkoholische Lösung von 1 Mol Natriumhydroxyd gegeben, die durch Auflösen der berechneten Menge Natrium in absol. Alkohol und nachherige Zugabe von 1 Mol Wasser bereitet worden war. Es folgte Erwärmung und ein Farbumschlag von gelb nach rotbraun. Ein Niederschlag trat nicht auf, auch nicht nach Erhitzen auf dem Wasserbade und 15-stündigem Stehen. Der beim Verdampfen des Alkohols zurückbleibende Sirup enthielt Natriumcyanid, wie durch die Berliner-Blau-Reaktion nachgewiesen werden konnte. Es gelang jedoch nicht, dieses von dem gleichzeitig entstandenen Benzylidenglycin zu trennen. Um das zu erreichen, ersetzte man das Natriumhydroxyd durch Kaliumhydroxyd, weil Kaliumcyanid sich in Alkohol erheblich schwerer löst als das Natriumsalz.

10 g roher (= 9.7 g reiner) Nitril-ester wurden in etwa 25 ccm absol. Alkohol gelöst und mit der Lösung von 1.73 g Kalium in etwa 50 ccm absol. Alkohol, zu der noch 1 ccm Wasser gegeben wurde, versetzt. Wie beim vorstehenden Versuch trat Erwärmung und Dunklerfärbung ein. Nach einiger Zeit schied sich aber ein Salz in kleinen Krystallen aus, das nach 24 Stdn. abfiltriert, einigemal mit absol. Alkohol und schließlich mit Äther ausgewaschen wurde. Die Menge des Salzes betrug 1.2 g. Es war in Wasser löslich und zeigte alle Reaktionen des Cyankaliums: Blausäure-Entwicklung mit Mineralsäuren, Bildung von Silbercyanid und die Berliner-Blau-Reaktion. Beim Erwärmen der wäßrigen Lösung wurde kein Benzaldehyd abgespalten; es war also kein Alkalisalz des Benzylidenglycins (s. u.) dem Kaliumcyanid beigemengt.

Destillierte man aus dem Filtrat vom Cyankalium den Alkohol unter vermindertem Druck ab, so hinterblieb ein Gemisch, bestehend aus Benzyliden-glycin, das mit nicht ausgefallenem Cyankalium verunreinigt war. Es bildet einen bräunlichen, zähen Sirup, der in der Kälte glasig erstarrte. Er löst sich in Alkohol, nicht aber in Äther. Wasser löst ihn in der Kälte schwer. In der Wärme wirkt es hydrolysierend unter Bildung von Benzaldehyd. Durch kalte, verd. Natronlauge tritt Lösung ohne erhebliche Zersetzung unter Bildung des Natriumsalzes ein.

Natriumsalz des *N*-Benzyliden-glycins,
 $C_6H_5 \cdot CH:N \cdot CH_2 \cdot COONa$.

2.95 g Natrium (2 Mol) wurden in etwa 30 ccm absol. Alkohol gelöst und dazu 1.2 g Wasser (1 Mol) gegeben. Die so hergestellte Hydroxyd- und Äthylat-Lösung ließ man erkaltet zu 14 g rohem (= 13.6 g reinem) Nitril-ester (1 Mol) fließen, wobei etwa zu stark auftretende Erwärmung durch Wasserkühlung gemindert wurde. Auch hier trat ein Farbumschlag ein und ebenfalls schied sich anfangs kein Salz ab. Doch nach etwa $\frac{1}{2}$ -ständigem Stehen bei Zimmertemperatur war die Flüssigkeit zu einer breiartigen Krystallmasse erstarrt. Nach weiteren 16 Stdn. wurde mit Eis gekühlt, dann das Salz abfiltriert und mit kaltem absol. Alkohol ausgewaschen. Die Ausbeute ergab sich zu 11.5 g, sie war also quantitativ. Das Salz kann umkrystallisiert werden durch Lösen in viel warmem Methylalkohol und Versetzen der stark eingeeengten Lösung mit Äthylalkohol. Es gibt dann nicht mehr die Berliner-Blau-Reaktion und ist analysenrein.

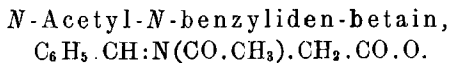
0.3038 g Sbst.: 0.1169 g Na_2SO_4 .

$C_9H_8O_2NNa$ (185.12). Ber. Na 12.42. Gef. Na 12.46.

Das Natriumsalz ist ein feines, weißes Krystallpulver, das in Alkohol schwer und in Äther, Tetrachlorkohlenstoff und Chloroform so gut wie unlöslich ist. Leicht wird es von Wasser aufgenommen, und zwar in der Kälte ohne Zersetzung, in der Wärme unter plötzlicher hydrolytischer Abspaltung von Benzaldehyd. Es ist hygroskopisch und erleidet durch die angezogene Luft-Feuchtigkeit Zersetzung, die sich durch den Geruch nach Benzaldehyd bemerkbar macht.

In konzentrierter, kalter, wäßriger Lösung gibt das umkrystallisierte Salz mit Silbernitrat einen feinkörnigen, weißen, ziemlich beständigen Niederschlag; mit Kupferacetat zunächst eine hellblaue Fällung, die bald unter Abscheidung von Benzaldehyd gespalten wird, wobei die Lösung die dunkelblaue Farbe des

Kupfersalzes des Glykokolls annimmt; mit Bariumchlorid entsteht ein weißer, ziemlich unbeständiger Niederschlag, und Calciumchlorid gibt nur eine Trübung. — Das unreine, Natriumcyanid enthaltende Salz gibt mit Silbernitrat keinen, mit Kupferacetat einen apfelgrünen, beständigen Niederschlag und mit Barium- und Calciumchlorid weiße, schwer lösliche, beständige Niederschläge.



10 g (1 Mol) fein gepulvertes Natriumsalz wurden in Tetrachlorkohlenstoff suspendiert und mit 5.51 g (1 Mol) Essigsäureanhydrid in einem Kolben am Rückflußkühler bis zum beginnenden Sieden erhitzt. Man entfernte dann die Heizflamme, da die Reaktionswärme für den sich vollziehenden Umsatz ausreichte. Nachdem die Einwirkung nachgelassen hatte, erhitzte man schließlich noch ungefähr 15 Min. mit der Flamme. Man filtrierte entweder heiß unter Zuhilfenahme eines Heißwasser-Trichters, indem man die auf dem Filter sich ausscheidenden Krystalle immer wieder mit heißem Tetrachlorkohlenstoff auslaugte, oder aber man brachte die gesamte schleimige Reaktionsmasse noch heiß in die Hülse eines Soxhletischen Extraktionsapparates und extrahierte längere Zeit mit Tetrachlorkohlenstoff. Aus dem Filtrat bezw. Extrakt krystallisierte der Acetylkörper nach dem Einengen und Kühlen mit Eis. Die Ausbeute betrug in beiden Fällen etwa 7 g oder 63% der Theorie.

Zur Gewinnung von Analysensubstanz wurde nochmals umkrystallisiert und im Vakuum-Exsiccator über Schwefelsäure, Ätznatron und Paraffin getrocknet. Man erhält so atlasglänzende, weiße Krystallnadeln. Die Verbindung schmilzt bei 103—104° (korr.), ohne sich zu zersetzen. Bei höherer Temperatur (etwa 175°) tritt Zersetzung unter Braunfärbung ein.

Die Substanz ist schwer verbrennbar und hinterläßt bei nicht genügender Sauerstoff-Zufuhr eine stickstoff-haltige Kohle.

I. 0.1642 g Sbst.: 0.3838 g CO₂, 0.0772 g H₂O. — 0.1304 g Sbst.: 7,8 ccm N (18.5°, 767.5 mm). — II. 0.1607 g Sbst.: 0.3754 g CO₂, 0.0765 g H₂O.

C₁₁H₁₁O₃N (205.16). Ber. C 64.37, H 5.16, N 6.83.

Gef. » 63.77, 63.73, » 5.26, 5.33, » 6.96.

Der Acetylkörper löst sich leicht in Essigester, Chloroform und heißem Alkohol. In Äther, Benzol und Tetrachlorkohlenstoff ist er in der Kälte schwer, in der Wärme leichter löslich. Von Petroläther wird er nicht aufgenommen. Er kann aus heißem Tetrachlor-

kohlenstoff oder einem Gemisch von Petroläther mit Essigester oder Chloroform umkrystallisiert werden. Wasser wirkt hydrolysierend; so führt schon die Luft-Feuchtigkeit eine Abspaltung von Benzaldehyd herbei.

Hydrolytische

Spaltung des *N*-Acetyl-*N*-benzyliden-betains.

Um die Spaltprodukte, Benzaldehyd und Acetursäure, nachzuweisen, erhitzte man 0.8 g der Substanz mit Wasser in einem Kölbchen und destillierte solange, als noch Benzaldehyd mit den Wasserdämpfen überging. Das Destillat ätherte man erschöpfend aus, trocknete die Auszüge, filtrierte und versetzte mit Phenyl-hydrazin. Nach dem Verjagen des Äthers blieb das feste Benzaldehyd-phenylhydrazon zurück, welches, aus heißem Alkohol umkrystallisiert, in schönen Nadeln erhalten wurde und den richtigen Schmp. 156.5° zeigte.

Die im Kolben zurückbleibende, wäßrige Lösung wurde auf dem Wasserbade zur Trockne gebracht und der Rückstand aus wenig heißem Wasser umkrystallisiert. Die Substanz wies gleiche Löslichkeitsverhältnisse in Wasser und Alkohol wie Acetursäure auf und besaß deren Schmp. 206° .

Die Mengen an erhaltenem Phenylhydrazon (0.5 g) und ungereinigtem Acetyl-glycin (0.45 g) entsprachen nahezu den von der Theorie geforderten.

Hydrierung des *N*-Benzyliden-glycins und seines Natriumsalzes zu *N*-Benzyl-glycin-Derivaten.

N-Benzyl-glycin-Hydrochlorid, $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot NH \cdot CH_2 \cdot COOH, HCl$.

Zu einer siedenden Lösung von *N*-Benzyliden-glycin in der 20-fachen Menge absol. Alkohols wurde die doppelte Menge von in Scheiben geschnittenem Natrium bis zu dessen Verschwinden allmählich hinzugegeben. Die Weiterverarbeitung wurde in derselben Weise durchgeführt wie dies bei der Hydrierung des Kondensationsproduktes von Benzaldehyd mit Glycin-ester oben beschrieben ist. Das Hydrochlorid wurde in Form kleiner, weißer Schüppchen erhalten, die bei $214-216^{\circ}$ (korr.) schmolzen.

Eine Chlor-Bestimmung gab den berechneten Wert.

0.1929 g Sbst.: 0.1367 g AgCl.

$C_9H_{12}NO_2Cl$ (201.61). Ber. Cl 17.59. Gef. Cl 17.53.

N-Acetyl-*N*-benzyl-glycin, $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot N(CO \cdot CH_3) \cdot CH_2 \cdot COOH$.

3 g Natriumsalz des *N*-Benzyliden-glycins wurden in 20 ccm Eiswasser gelöst, unter Eiskühlung und Schütteln mit 50 g 2½-proz. Natrium-amalgam hydriert und zugleich mit 2 g Essigsäure-anhydrid acetyliert. Nach beendeter Hydrierung ätherte man zuerst die alkalische Lösung aus, säuerte dann mit verd. Salzsäure bis zur Bläuung von Kongopapier an und extrahierte die durch Öltropfen getrübbte Flüssigkeit nach dem Aussalzen mit Kochsalz mit Chloroform. Beim Abdampfen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck schied sich der Acetylkörper zunächst als Öl ab, das bald zu einer Krystallmasse erstarrte, die, aus Chloroform und Petroläther umkrystallisiert, alle Löslichkeitsverhältnisse des bereits oben beschriebenen Körpers und denselben Schmp. 126,5° (korr.) zeigte. Die Ausbeute an kaum verunreinigtem Rohprodukt betrug 2,6 g oder 78% der Theorie, auf das Natriumsalz bezogen.

C-[Methylendioxy-3,4-phenyl]-iminodiessigsäure-äthylester-nitril (*N*-[α-Cyan-piperonyl]-glycin-äthylester), $CH_2O_2 \cdot C_6H_3 \cdot CH(CN) \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CO \cdot OC_2H_5$.

Die Herstellung dieses Körpers geschah analog dem *C*-Phenyl-iminodiessigsäure-ester-nitril aus der Natriumdisulfit-Verbindung des Piperonals und Glycin-ester. Von jener wurden 1 g (1 Mol) in ungefähr 75 ccm Wasser suspendiert und unter Eiskühlung und Turbinieren mit wäßriger Glycin-ester-Lösung versetzt, welche aus 7,3 g (1,1 Mol) Hydrochlorid und Natronlauge (aus 1,2 g Natrium) bereitet wurde. Man turbinierte zuerst 2 Stdn. unter Kühlung mit Eis, ohne daß eine bemerkenswerte Veränderung vor sich ging. Nach weiterem 2-stündigem Turbinieren bei Zimmertemperatur war zum Teil Lösung eingetreten. Durch Filtrieren wurde von einem festen Produkt getrennt, das sich als Piperonal erwies, welches während der Reaktion unter den innegehaltenen Bedingungen aus der Disulfitverbindung sich abgespalten hatte. Doch war seine Menge nicht beträchtlich. Man gab zur nunmehr klaren Reaktionsflüssigkeit 3 g (1 Mol) Cyankalium in konz. wäßriger Lösung, worauf sofort milchige Trübung eintrat. Nach ½-stündigem Stehen hatte das Öl sich zu Boden gesetzt; es wurde ausgeäthert, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und der Äther abdestilliert. Die Ausbeute an Rohprodukt belief sich auf 10 g. Berücksichtigt man, daß ein nur 90-proz. Präparat (siehe Hydrochlorid) vorliegt, so kommt man zu einer Ausbeute von 75% der Theorie, auf Piperonal-Natriumdisulfit bezogen.

Das Rohprodukt ist eine dicke, gelbe, ölige Flüssigkeit, die in Alkohol und Äther leicht löslich ist.

Hydrochlorid: Es wurde ebenso wie die analoge Verbindung des *C*-Phenyl-iminodiessigsäure-ester-nitrils durch Einleiten von Chlorwasserstoff in die absolut-ätherische Lösung hergestellt, möglichst schnell abfil-

triert und mit absol. Äther ausgewaschen. Nach dem Trocknen im Vakuum-Exsiccator über Schwefelsäure und Ätznatron wurde bei Anwendung von 2 g Nitril-ester 2.05 g Hydrochlorid erhalten, was einer Ausbeute von 90% der Theorie entspricht.

Das Hydrochlorid ist ein weißes Krystallpulver, welches in zugescholzenem Capillarrohr bei etwa 115° anfängt sich zu zersetzen und bei 150–152° (korr.) klar schmilzt.

0.2720 g Subst.: 0.1265 g AgCl.

$C_{13}H_{15}O_4N_2Cl$ (298.67). Ber. Cl 11.87. Gef. Cl 11.51.

In Wasser löst sich das Hydrochlorid unter Salzsäure-Abspaltung und Bildung des freien Nitril-esters. In absol. Alkohol ist es bei Zimmertemperatur merklich löslich; Äther läßt es ungelöst. Kalte 20-proz. Salzsäure löst es in der Kälte schwer, beim Kochen leicht. Durch wäßriges Alkali erfolgt in der Hitze Hydrolyse unter Abspaltung von Alkalicyanid (Berliner-Blau-Reaktion) und von Piperonal.

N-[Methylendioxy-3.4-benzyliden]-glycin,
(*N*-Piperonyliden-glycin), $CH_2O_2 \cdot C_6H_5 \cdot CH:N \cdot CH_2 \cdot COOH$.

Man stellte eine alkoholische Kaliumhydroxyd-Lösung durch Auflösen von 0.9 g (1 Mol.) Kalium in 25 ccm absol. Alkohol her, versetzte diese nach dem Abkühlen mit 0.4 ccm Wasser und gab diese Lösung zu einer solchen von 6 g (1 Mol.) Nitril-ester in wenig absol. Alkohol. Hierbei trat unter Erwärmung dunkelgelbe Färbung auf, und nach einigen Minuten erfolgte Trübung durch Salzabscheidung. Man filtrierte nach 24-stündigem Stehen vom Niederschlag ab und verdampfte den Alkohol unter vermindertem Druck. Das Salz erwies sich als Kaliumcyanid, dem geringe Mengen vom Kaliumsalz des Piperonyliden-glycins anhafteten.

Das eingedampfte Filtrat bildete einen hellbraunen, zähen Sirup, der in der Kälte glasig erstarrte; dieser war unlöslich in Äther und löslich in Alkohol. Kaltes Wasser löste ihn kaum, mit warmem Wasser erfolgte Zersetzung unter hydrolytischer Spaltung, wobei sich Piperonal ausschied. Mit kalten verd. Laugen tritt klare Lösung unter Salzbildung ein. Das

Natriumsalz des *N*-Piperonyliden-glycins,
 $CH_2O_2 \cdot C_6H_5 \cdot CH:N \cdot CH_2 \cdot CO \cdot ONa$,

wurde durch Versetzen einer absolut-alkoholischen Lösung von 7 g Nitril-ester mit der Auflösung von 1.2 g Natrium in absol. Alkohol, dem nachher 0.5 ccm Wasser zugesetzt wurden, erhalten. Hierbei schied sich nach wenigen Augenblicken unter Erwärmung und Dunkelfärbung ein weißer Niederschlag ab, der sich aber bald zu einer harzartigen Masse zusammenballte, die

auch bei längerem Stehen unter Alkohol nicht erstarrte. Nach kurzem Aufkochen setzte sich beim Abkühlen eine amorphe, filterbare, allerdings stark gefärbte Ausfällung ab. Eine Natriumbestimmung wurde wegen der Unreinheit des erhaltenen Präparates nicht ausgeführt.

Die Ausfällung in der alkoholischen Reaktionslösung war keineswegs quantitativ, da das Natriumsalz in Alkohol nicht unerheblich löslich ist. Da es aber unlöslich in Äther ist, so kann man hiermit völlig ausfällen; allerdings wird dann auch das Natriumcyanid mit niedergeschlagen. In Methylalkohol ist das Natriumsalz leicht löslich. Mit Wasser erfolgt in der Kälte sofort Lösung ohne Zersetzung, in der Wärme findet Abspaltung von Piperonal statt. Aus der Luft zieht das Salz Feuchtigkeit an und wird hierdurch hydrolytisch gespalten.

Darstellung von *N*-Piperonyl-glycin-Hydrochlorid,
 $\text{CH}_2\text{O}_2\text{:C}_6\text{H}_5\text{:CH}_2\text{:NH}\cdot\text{CH}_2\text{:COOH, HCl.}$

Das aus 7 g Nitril-ester hergestellte Natriumsalz des *N*-Piperonyliden-glycins blieb, ohne vom Natriumcyanid abzufiltrieren, in der alkoholischen Reaktionsflüssigkeit zum Teil gelöst, zum Teil ausgefällt und wurde mit 8 g in Scheiben geschnittenem Natrium in der Wärme hydriert. Es trat völlige Lösung zu einer braunen Flüssigkeit ein. Nach dem Erkalten vermischte man unter Kühlung mit 35 ccm Salzsäure (spez. Gew. 1.19). Da hierbei Blausäure-Entwicklung erfolgt, so ist Vorsicht geboten. Vom ausgeschiedenen Chlornatrium wurde abfiltriert und aus dem Filtrat der Alkohol verjagt. Durch Zusatz von etwas Wasser brachte man die Verharzungen zur Ausfällung, goß von ihnen ab, kochte mit Tierkohle auf, filtrierte und brachte das klare Filtrat im Vakuum zur Trockne, was durch nochmaliges Abdampfen mit absol. Alkohol erreicht wurde. Den Rückstand zog man mit heißem Alkohol aus und engte die Auszüge ein. Hierbei krystallisierte das Hydrochlorid in weißen Nadeln aus. Eine zweite Krystallisation wurde durch Verarbeitung der Mutterlauge erhalten. Die Gesamtausbeute betrug 1.5 g oder 25.8% der Theorie, auf Nitril-ester als Ausgangspunkt bezogen.

Durch Umkrystallisieren aus heißem absol. Alkohol konnte das Salz völlig frei von Chlornatrium erhalten werden. Es bildet kleine, weiße, glänzende Nadeln. Diese schmolzen unter Zersetzung bei 224° (korr.) und erwiesen sich durch die Analyse:

0.1793 g Sbst.: 0.1063 g AgCl.

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{NCl}$ (245.62). Ber. Cl 14.44. Gef. Cl 14.67,

auch in allen sonstigen Eigenschaften als identisch mit dem Präparat, das auf andere Weise hergestellt worden war (s. oben).

***C*-Dimethyl-iminodiessigsäure-äthylester-nitril,**
 (*N*-[α -Cyan-isopropyl]-glycin-äthylester),
 $(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CN})\cdot\text{NH}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{COO}\text{C}_2\text{H}_5.$

14 g (1 Mol) Aceton-Natriumdisulfit wurden mit etwa 30 ccm Wasser verrührt, wobei zum Teil Lösung erfolgte. Hierzu gab man eine aus 13.4 g (1.1 Mol) Hydrochlorid mit Natronlauge (aus 2.2 g Natrium) hergestellte Lösung von Glycin-ester. Nach 2-stündigem Turbinieren unter Kühlung mit Eis hatte sich in der Flüssigkeit eine geringe Menge feiner Krystallnadeln abgeschieden, wahrscheinlich das Sulfit des Isopropyliden-glycin-esters. Nach weiterem $\frac{1}{2}$ -stündigem Turbinieren bei Zimmertemperatur lösten sich diese Krystalle größtenteils wieder auf. Man vermischte nun mit einer konz. wäßrigen Lösung von 5.5 g (1 Mol) Cyankalium. Es trat nur schwache Trübung ein, die sich allmählich verstärkte, und schließlich sammelte sich der Nitril-ester auf der Oberfläche der Flüssigkeit an. Da dieser in Wasser in erheblicher Menge löslich ist, so salzte man ihn nach 1-stündigem Stehen vor dem Ausäthern mit Kochsalz aus. Die weitere Verarbeitung und Isolierung entsprach völlig der in den analogen Fällen beschriebenen. Es wurden 10.5 g Rohprodukt erhalten. Das entspricht einer Ausbeute von 70.7% der Theorie, auf Aceton-Natriumdisulfit bezogen, unter Berücksichtigung, daß der Nitril-ester 98.8% an reinem Körper enthält, wie sich aus der erhaltenen Menge vom Hydrochlorid ergibt.

Der Nitril-ester ist ein fast farbloses Öl, das in Alkohol, Äther und auch nicht unerheblich in Wasser löslich ist.

Das Hydrochlorid. — Es wurde durch Sättigen einer absolut-ätherischen Lösung von 2 g Nitril-ester unter den bereits angeführten Vorsichtsmaßregeln zur Vermeidung von Feuchtigkeitsaufnahme mit getrocknetem Chlorwasserstoff dargestellt. Das Salz fiel in rein weißen Krystallen aus. Man ließ es etwa 2 Stdn. unter Äther stehen, dekantierte, wusch einige Male mit absol. Äther und trocknete im Vakuum über Ätznatron. Die Ausbeute betrug 2.4 g oder 98.8% des angewandten rohen Nitril-esters.

Das Hydrochlorid bildet glänzende, weiße Kryställchen, die im zuge-schmolzenen Capillarrohr zuerst schnell, dann langsam weiter erhitzt, bei 87° (korr.) schmelzen.

0.1881 g Sbst.: 0.1316 g AgCl.

$\text{C}_8\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}_2\text{Cl}$ (206.64). Ber. Cl 17.16. Gef. Cl 17.31.

Das Salz ist löslich in Alkohol und unlöslich in Äther. Auf Zusatz von Wasser erfolgt weitgehende hydrolytische Spaltung, die deutlich an dem

Geruch nach Blausäure zu erkennen ist. Schon an der Luft zersetzt sich das Hydrochlorid unter Blausäure-Bildung.

Natriumsalz des *N*-Isopropyliden-glycins,
 $(\text{CH}_3)_2\text{C}:\text{N}.\text{CH}_2.\text{COONa}.$

Man versetzte 7 g Nitril-ester (1 Mol), in wenig absol. Alkohol gelöst, mit der Lösung von 1.98 g Natrium (2 Mol) in absol. Alkohol, der 0.8 ccm Wasser (1 Mol) zugesetzt wurden. Unter Erwärmung und geringer Verfärbung fiel fast sogleich ein feinkrystallinischer, weißer Niederschlag aus. Man ließ etwa 24 Stdn. unter der Reaktionsflüssigkeit stehen, nutschte alsdann ab und wusch mit wenig eisgekühltem absol. Alkohol nach. Das in quantitativer Ausbeute erhaltene Natriumsalz (etwa 6 g) war stets mit Cyannatrium verunreinigt, wie die qualitative Probe (Berliner-Blau-Bildung) und die Analyse zeigte, und zwar gab diese einen um 8.2% zu hohen Natriumwert. Selbst öfteres Auswaschen mit absol. Alkohol befreite das Salz nicht von Cyannatrium.

Das Natriumsalz ist ein rein weißes, feinkrystallinisches, sehr hygroskopisches Pulver. In absol. Alkohol ist es wenig löslich. Wasser löst es glatt, aber selbst bei Eiskälte wird es weitgehend hydrolytisch gespalten, wie der äußerst geringe Verbrauch von Natrium-amalgam bei dem Versuch, eine Hydrierung unter gleichzeitiger Acetylierung durchzuführen, bewies.

N-Isopropyl-glycin-Hydrochlorid,
 $(\text{CH}_3)_2\text{CH}.\text{NH}.\text{CH}_2.\text{CO}.\text{OH}, \text{HCl}.$

Da sich das Natriumsalz des Isopropyliden-glycins nicht durch Natrium-amalgam in konzentrierter wäßriger Lösung hydrieren ließ, so wurde eine Wasserstoff-Anlagerung mittelst Natriums in absol. Alkohol versucht. Man suspendierte zu diesem Zwecke 3.5 g Natriumsalz in etwa 100 ccm absol. Alkohol, wobei zum Teil Lösung erfolgte, und gab unter Erwärmung 10 g in Scheiben geschnittenes Natrium hinzu. Die heiße, fast klare Lösung wurde nach dem Erkalten unter Kühlung mit etwa 43 g konz. Salzsäure (spez. Gew. 1.19) neutralisiert. Nachdem vom Natriumchlorid abfiltriert worden war, wurde das Filtrat auf dem Wasserbade zur Trockne gebracht und der Rückstand mit absol. Alkohol mehrmals ausgezogen. Das Hydrochlorid krystallisierte aus der eingeeengten Lösung erst auf Zusatz von absol. Äther. Man erhielt eine Ausbeute von 2.7 g. Läge das Natriumsalz in reiner Form vor, so würde das einer theoretischen Ausbeute von 68.9% entsprechen.

Das umkrystallisierte Hydrochlorid bildet weiße, seidig glänzende, hygroskopische Krystallschüppchen. Eine Chlorbestimmung ergab zu hohe Werte, die zweifellos von einer Verunreinigung mit Natriumchlorid herrühren, das durch Äther mit ausgefällt worden war. Zur Schmelzpunktsbestimmung diente ein umkrystallisiertes Präparat, welches aus analysenreinem Isopropyl-glycin durch Abdampfen mit *n*-Salzsäure erhalten worden war. Nach vorherigem Sintern schmilzt das Hydrochlorid bei 203—204.5° (korr.).

N-Isopropyl-glycin, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}.\text{NH}.\text{CH}_2.\text{COOH}$.

Zur Isolierung der freien Aminosäure wurde das Hydrochlorid mit frisch bereitetem, gut ausgewaschenem Silberoxyd in wäßriger Lösung geschüttelt. Nachdem man sich davon überzeugt hatte, daß eine filtrierte Probe auf Zusatz von Silbernitrat-Lösung kein Chlorsilber abschied, filtrierte man und leitete in das Filtrat Schwefelwasserstoff ein, um gelöstes Silber auszufällen. Nach dem Einengen auf dem Wasserbad wurde durch mehrmaliges Abnutschen durch ein mit Kohlepulver bedecktes Filter eine klare Lösung erhalten. Dann brachte man auf dem Wasserbade zur Trockne, nahm in heißem absol. Alkohol auf, filtrierte und engte etwas ein. Nach einigem Stehen krystallisierte das Isopropyl-glycin aus. Die mehrmals mit absol. Alkohol ausgewaschenen Krystalle waren analysenrein. Sie schmolzen unter Zersetzung bei 192—193° (korr.).

0.1070 g Sbst.: 0.2002 g CO_2 , 0.0909 g H_2O . — 0.1555 g Sbst.: 16.1 ccm N (20°, 762 mm).

$\text{C}_5\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}$ (117.12). Ber. C 51.25, H 9.47, N 11.96.

Gef. » 51.04, » 9.51, » 11.89.

Isopropyl-glycin bildet harte, unregelmäßige Krystallmassen. Es ist leicht löslich in Wasser, schwer löslich in kaltem, leichter in warmem Alkohol und unlöslich in Äther, Essigester und Chloroform.