

hierauf wurden 10 ccm Wasser, enthaltend die nötigen Maleinsäure-Mengen, hinzugegeben. Die gefundenen Aktivitäten zeigen Tab. 7 und 8.

Die Suspensions-Fähigkeit der Trägersubstanzen fanden wir durch Ermittlung der Geschwindigkeit, mit der sich gleichmäßig bereitete Anschüttlungen der Träger absetzten. Einerseits maßen wir die Zeit, nach welcher zuerst der Lichtstrahl einer vor das Gefäß stets in gleicher Höhe gestellten Lochblende (Tageslicht) durch die Suspension von 0,5 g Träger in 35 ccm Wasser hindurch sichtbar wurde. Dazu waren nötig bei Zuckerkohle 30, Buchenkohle 45, Knochenkohle 60, Blutkohle 75, Schwammkohle 165 Sek. Die einfache Beobachtung des Verlaufes der Sedimentation der Anschüttlung nach 3 und 5 Min. ergab dieselbe Reihenfolge.

Der Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft haben wir für die Unterstützung unserer Versuche sehr zu danken.

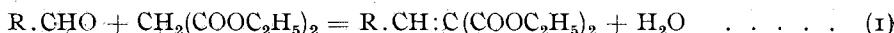
### 138. W. M. Rodionow und A. M. Fedorowa:

#### Zur Darstellung der $\beta$ -Aryl- $\beta$ -amino-isobornsteinsäure-ester. (Über $\beta$ -Aryl- $\beta$ -amino-fettsäuren, II.)

[Aus d. Laborat. für Chemie u. chem. Technologie d. pharmazeut. Präparate  
an d. Techn. Hochschule, Moskau.]

(Eingegangen am 29. Dezember 1926.)

In einer früheren Mitteilung hat der eine von uns<sup>1)</sup> zusammen mit E. Th. Malewinskaja Versuche beschrieben, die uns die Möglichkeit gaben, durch Kondensation von aromatischen Aldehyden mit Malonsäure in Gegenwart von Ammoniak und Methylamin ein neues Verfahren zur Darstellung von  $\beta$ -Aryl- $\beta$ -amino-fettsäuren und deren N-Alkyl-Derivaten auszuarbeiten. Bei weiterer Verfolgung dieser Reaktion haben wir an Stelle von Malonsäure deren Diäthylester genommen und so mit Leichtigkeit die entsprechenden Aryl- $\alpha$ -amino-isobornsteinsäure-ester erhalten. Die Reaktion verläuft auch in diesem Falle in zwei Richtungen, wobei zu gleicher Zeit neben den obenerwähnten Amino-estern auch, und zwar in bedeutend größerer Ausbeute, die entsprechenden Styrol-dicarbonsäure-ester entstehen:



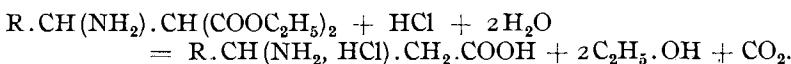
In einer später zu veröffentlichten Arbeit, in welcher wir diese Reaktion auf die Monoalkyl-malonsäure-ester ausgedehnt und die Bildung von Dialkylestern der  $\beta$ -Amino- $\beta$ -aryl- $\alpha$ -alkyl- $\alpha$ -than- $\alpha,\alpha$ -dicarbonsäuren der allgemeinen Formel  $R.\text{CH}(\text{NH}_2).\text{C}(R')(\text{COOR}')_2$  konstatiiert haben, hoffen wir, einen genügenden Beweis für die Richtigkeit der von uns in der ersten Mitteilung (l. c.) vorgeschlagenen Erklärung des Reaktionsmechanismus zu liefern.

Die Darstellung von Amino-estern verläuft ganz glatt und besteht darin, daß man das gleichmolekulare Gemisch irgendeines aromatischen Aldehydes in Gegenwart von alkohol. Ammoniak mit Malonester einige

<sup>1)</sup> W. Rodionow und E. Malewinskaja, B. 59, 2952 [1926].

Zeit auf dem Wasserbade erwärmt. Der nach dem Abdestillieren des Alkohols hinterbleibende Rückstand wird in Äther aufgelöst, von geringen Mengen des zuweilen entstehenden  $\beta$ -Aryl-äthylen- $\alpha,\alpha$ -dicarbonsäure-diamids, R.CH:C(CO.NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, abfiltriert und dann mit trocknem Chlorwasserstoff behandelt. Das dabei quantitativ und in fast reinem Zustande ausfallende Chlorhydrat des Amino-esters wird abgesaugt und ist gewöhnlich nach einmaligem Umlösungskristallisieren aus Alkohol analysenrein. Der in der ätherischen Lösung verbleibende Ester der Styrol-dicarbonsäure wird wie üblich isoliert und gereinigt.

Die auf diese Weise sehr leicht zugänglichen Aryl-amino-isobornsteinsäure-ester haben vom pharmakologischen Standpunkte aus schon als solche ein bedeutendes Interesse; außerdem sind diese Körper aber auch aus dem Grunde wichtig, weil sie ein ausgezeichnetes Ausgangsmaterial für die Gewinnung von  $\beta$ -Aryl- $\beta$ -amino-fettsäuren liefern. Zur Darstellung der letzteren genügt es, die Amino-ester kurze Zeit mit Salzsäure zu erhitzen, um die entsprechenden  $\beta$ -Aryl- $\beta$ -amino-propionsäuren glatt und quantitativ zu erhalten:



Nimmt man an Stelle von Ammoniak Methylamin, so erhält man auch hier die am Stickstoff methylierten Amino-ester.

Diese Untersuchung wird auf andere Alkylamine, sowie auf Alkyl- und Aryl-malonsäure-ester ausgedehnt.

### Beschreibung der Versuche.

Chlorhydrat des  $\beta$ -Phenyl- $\beta$ -amino-isobornsteinsäure-diäthyl-esters, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.CH(NH<sub>2</sub>, HCl).CH(COOCH<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>

10 g Malonester und 6.7 g Benzaldehyd wurden mit 20 ccm 12-proz. alkohol. Ammoniak-Lösung versetzt und 5 Stdn. auf dem lebhaft siedenden Wasserbade am absteigenden Kühler erwärmt. Der Alkohol wurde auf diese Weise abdestilliert. Das hinterbleibende Kondensationsprodukt wurde in 50 ccm Äther gelöst und von einer kleinen Menge (ca. 1 g) Benzalmalonsäure-diamids, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.CH:C(CO.NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, abfiltriert. Die letztere Verbindung wurde aus Alkohol umkristallisiert und zeigte dann den richtigen Schmelzpunkt (190°). Der klar filtrierte, ätherische Auszug wurde mit trocknem Chlorwasserstoff behandelt, wobei das Chlorhydrat des  $\beta$ -Amino-dicarbonsäure-esters in feinen Nadelchen quantitativ und in fast chemisch reinem Zustand ausfiel. Nach einmaligem Umlösungskristallisieren aus Alkohol schmolz die Verbindung bei 158–160° und war analysenrein. Ausbeute 3.75 g = ca. 19% der Theorie.

0.2000 g Sbst. verbrauchten 6.59 ccm  $1/10$ -n. AgNO<sub>3</sub>, entspr. 0.0234 g Chlor.

C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>NCl. Ber. Cl 11.74. Gef. Cl 11.69.

Aus dem ätherischen Filtrat wurde der Benzal-malonsäure-ester nach Isolierung des Amino-esters auf die übliche Weise, d. h. durch Verjagen des Äthers und Rektifikation des Rückstandes, gewonnen. Ausbeute 12 g = ca. 76.4% der Theorie.

$\beta$ -Phenyl- $\beta$ -amino-propionsäure, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.CH(NH<sub>2</sub>).CH<sub>2</sub>.COOH.

0.5 g Chlorhydrat des obenbeschriebenen Amino-esters wurden  $1\frac{1}{2}$ –2 Stdn. mit 5 ccm Salzsäure (spez. Gew. 1.18) und 10 ccm Wasser gekocht.

Die klare, wässrige Lösung wurde auf dem Wasserbade zur Trockne eingedampft und dann einmal aus Alkohol umkristallisiert. Das so erhaltene Chlorhydrat der  $\beta$ -Phenyl- $\beta$ -amino-propionsäure zeigte den richtigen Schmelzpunkt ( $223^{\circ}$ ) und gab in der Mischprobe keine Depression mit dem auf andere Weise dargestellten Chlorhydrat des  $\beta$ -Phenyl- $\beta$ -alanins.

Chlorhydrat des  $\beta$ -Piperonyl- $\beta$ -amino-isobornsteinsäure-diäthylesters,  $\text{CH}_2\text{O}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_3 \cdot \text{CH}(\text{NH}_2, \text{HCl}) \cdot \text{CH}(\text{COOC}_2\text{H}_5)_2$ .

5 g Malonester und 4.7 g Piperonal wurden mit 10 ccm 12-proz. alkohol. Ammoniaks versetzt und 4 Stdn. auf dem Wasserbade erwärmt. Sowohl bei dieser Kondensation, als auch bei den unten beschriebenen war die Bildung von Piperonal-malonsäure-diamid nicht festzustellen, was vermutlich auf das Arbeiten mit kleineren Mengen zurückzuführen ist. Die Aufarbeitung des Versuches geschah genau so wie bei der Kondensation mit Benzaldehyd und gab 1.8 g des in Äther unlöslichen Chlorhydrates des Piperonyl-amino-isobornsteinsäure-esters = ca. 16% d. Th. Die Verbindung ist verhältnismäßig leicht löslich in Wasser und Alkohol, aber unlöslich in Benzol und Äther. Sie kristallisiert in feinen Nadelchen und schmilzt bei  $155^{\circ}$ .

0.1000 g Sbst. verbrauchten beim Titrieren 0.049 g  $\text{AgNO}_3$ , entspr. 0.0102 g Chlor.  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_6\text{NCl}$ . Ber. Cl 10.26. Gef. Cl 10.22.

Durch Kochen mit Salzsäure ließ sich der Amino-ester quantitativ in das Chlorhydrat der  $\beta$ -Piperonyl- $\beta$ -amino-propionsäure überführen, welches den richtigen Schmp. von  $233^{\circ}$  zeigte. Der im ätherischen Filtrat gebliebene Piperonal-malonsäure-ester,  $\text{CH}_2\text{O}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_3 \cdot \text{CH}(\text{COOC}_2\text{H}_5)_2$ , wurde wie oben gewonnen; Ausbeute 8 g = ca. 83% der Theorie.

Chlorhydrat des  $\beta$ -Piperonyl- $\beta$ -methylamino-isobornsteinsäure-diäthylesters,  $\text{CH}_2\text{O}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_3(\text{NH} \cdot \text{CH}_3, \text{HCl}) \cdot \text{CH}(\text{COOC}_2\text{H}_5)_2$ .

5 g Malonester und 4.7 g Piperonal wurden mit 30 ccm 5-proz. alkohol. Methylamin-Lösung versetzt und 5 Stdn. auf dem lebhaft siedenden Wasserbade erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde in 50 ccm Äther aufgelöst und mit trockenem Chlorwasserstoff behandelt. Der in Nadelchen ausgefallene Amino-ester wurde aus Alkohol umkristallisiert und schmolz dann bei  $130^{\circ}$ . Ausbeute 5 g = 44.4% der Theorie.

0.1000 g Sbst. verbrauchten 2.75 ccm  $1/_{10-n}$ .  $\text{AgNO}_3$ .  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{NCl}$ . Ber. Cl 9.86. Gef. Cl 9.75.

Der nach dem Abfiltrieren des Chlorhydrates in der ätherischen Lösung verbliebene Piperonal-malonester wurde wie üblich isoliert und gereinigt. Ausbeute 4.55 g = 49.7% der Theorie.

Durch Kochen mit verd. Salzsäure wurde der Piperonyl-methylamino-isobornsteinsäure-ester glatt und quantitativ in das Chlorhydrat der  $\beta$ -Piperonyl- $\beta$ -methylamino-propionsäure übergeführt. Die einmal aus Alkohol umkristallisierte Substanz schmolz bei  $204-206^{\circ}$  und zeigte bei der Bestimmung des Schmelzpunktes keine Depression mit dem früher von uns auf andere Weise gewonnenen Präparat.

Chlorhydrat des  $\beta$ -3-Nitrophenyl- $\beta$ -amino-isobornsteinsäure-diäthylesters,  $(3)\text{NO}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}(\text{NH}_2, \text{HCl}) \cdot \text{CH}(\text{COOC}_2\text{H}_5)_2$ .

5 g Malonester und 4.7 g 3-Nitro-benzaldehyd wurden mit 10 ccm 12-proz. alkohol. Ammoniaks versetzt und 3 Stdn. auf dem lebhaft

siedenden Wasserbade erwärmt. Das Kondensationsprodukt wurde auch hier in 50 ccm Äther aufgelöst. Durch Behandeln mit trocknem Chlorwasserstoff wurde aus der filtrierten ätherischen Lösung das Chlorhydrat des Nitrophenyl-amino-esters wie üblich isoliert und aus Alkohol umkrystallisiert. Der in feinen Nadelchen krystallisierende Ester schmolz bei 150°. Die Ausbeute betrug 3.1 g = ca. 28.7 % der Theorie.

0.1000 g Sbst. verbrauchten 2.88 ccm  $1/10\text{-}n.$  AgNO<sub>3</sub>.

C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>O<sub>6</sub>N<sub>2</sub>Cl. Ber. Cl 10.23. Gef. Cl 10.22.

Aus dem ätherischen Filtrat wurden 6.5 g 3-Nitrobenzal-malonsäure-ester gewonnen, entspr. ca. 70 % der Theorie.

Das Chlorhydrat der  $\beta$ -3-Nitrophenyl- $\beta$ -amino-propionsäure entstand, als 0.5 g des Nitro-amino-ester-Chlorhydrates ca. 2 Stdn. mit 10 ccm Wasser und 5 ccm konz. Salzsäure gekocht und dann auf dem Wasserbade eingedampft wurden. Der Schmelzpunkt der verseiften Verbindung lag bei 210–212° und gab keine Depression mit dem auf die übliche Weise gewonnenen Chlorhydrat des  $\beta$ -3-Nitrophenyl- $\beta$ -alanins.

### 139. L. Alessandri und M. Passerini:

#### Bemerkungen zu N. Putochins Mitteilung: Über einige Verbindungen der Pyrrol- und Indol-Reihe und über Isomerisationen in diesen Reihen.

[Aus d. Laborat. für Pharmaz. Chemie d. Kgl. Universität Florenz.]

(Eingegangen am 31. Januar 1927.)

Jüngst veröffentlichte N. Putochin<sup>1)</sup> in dieser Zeitschrift unter der oben angegebenen Überschrift eine Arbeit, in welcher er einige Versuche wiederholt, die bereits von dem einen von uns im Umriß in den Rendiconti della R. Accademia dei Lincei [5], 24, II, 194 [1915] und dann einige Jahre später ausführlich von uns beiden in der Gazzetta Chimica Italiana 51, I 262 [1921] beschrieben worden sind; da er dies aber nicht erwähnt, so ist anzunehmen, daß er die zitierten Mitteilungen übersehen hat. Hierzu sei noch bemerkt, daß er das *N*-Formyl- $\alpha$ -methyl-indol als eine Flüssigkeit vom Sdp.<sub>15</sub> ungefähr 155° beschreibt, während es von uns in fester Form mit dem Schmp. 76.5° erhalten worden ist.

Bezüglich dieser Substanz wäre noch zu erwähnen, daß sie im Literaturregister der Organischen Chemie, Bd. IV, S. 680, als Methyl-2-indol-aldehyd-I aufgeführt ist, während unseres Erachtens der Name Formyl-1-methyl-2-indol geeigneter wäre; desgleichen sollten auf S. 579 und auf S. 437 die Benennungen Indol-aldehyd-I und Dimethyl-2.5-pyrrol-aldehyd-I durch Formyl-1-indol und Formyl-1-dimethyl-2.5-pyrrol ersetzt werden, da in allen diesen Verbindungen die Gruppe —CHO mit dem Stickstoffatom verbunden ist, und man demzufolge gewöhnlich auf den sauren Charakter der Gruppe aufmerksam macht.

<sup>1)</sup> B. 59, 1987 [1926].