

77. C. Mannich, B. Lesser und F. Silten: Über eine Synthese von *N*-substituierten β -Amino-aldehyden.

[Aus d. Pharmazent. Institut d. Universität Berlin.]

(Eingegangen am 11. Januar 1932.)

Über β -Amino-aldehyde ist bisher wenig gearbeitet worden. Sie sind nur in beschränktem Maße bekannt, und es fehlt an bequemen Methoden zu ihrer Darstellung.

A. Wohl¹⁾ gewann aus dem β -Amino-propionacetal durch Spaltung mit Oxalsäure das Oxalat des β -Amino-propionaldehyds; die Gewinnung des freien Amino-aldehyds gelang nicht wegen zu großer Zersetzung. Später erhielten Wohl und Losanitsch²⁾ durch Umsetzung von β -Chlor-propionacetal mit Äthylamin und Spaltung der Acetalbase mit Salzsäure das Hydrochlorid des β -Äthylamino-propionaldehyds; der freie Amino-aldehyd konnte jedoch nur in polymerisierter Form als Sirup gewonnen werden. Weiterhin haben C. Mannich und Ph. Horkheimer³⁾ aus dem β -Chlor-butyryacetral durch Umsetzung mit Aminen einige Acetalbasen hergestellt, jedoch wurden die bei der sauren Hydrolyse daraus entstehenden Amino-aldehyde nicht isoliert.

Die im folgenden beschriebene neue Synthese von *N*-substituierten β -Amino-aldehyden besteht darin, daß man geeignete Aldehyde mit Formaldehyd und den Salzen sekundärer Amine kondensiert; eine ähnliche Synthese für β -Keton-basen⁴⁾ ist bereits früher beschrieben worden. Kocht man z. B. Isobutyraldehyd mit Paraformaldehyd und salzaurem Dimethylamin, so entsteht im Sinne folgender Gleichung: $(CH_3)_2NH + CH_2O + HC(CH_3)_2.COH = H_2O + (CH_3)_2N.CH_2.C(CH_3)_2.COH$ (I) das salzaure Salz des α , α -Dimethyl- β -dimethylamino-propionaldehyds (I). Mit Kalilauge erhält man daraus die flüssige, destillierbare Base. Ausbeuten von 70–80% sind zu erreichen. Die Aldehydbase reduziert ammoniakalische Silberlösung und färbt fuchsin-schweflige Säure violett. Derivate mit Hydroxylamin und Semicarbazid können in normaler Weise erhalten werden; auch Cyanhydrin-Bildung erfolgt leicht. In derselben Weise wie Dimethylamin reagieren auch Diäthylamin und Piperidin.

Die Synthese ist ferner mit Hexahydro-benzaldehyd durchgeführt worden. Bei der Empfindlichkeit dieses Stoffes erwies es sich als zweckmäßig, ihn in Form seiner Natriumbisulfit-Verbindung zu verwenden. Man benötigt dann für die Reaktion allerdings zwei Mol. Formaldehyd, da eines für die Bindung des Natriumbisulfits verbraucht wird. Die Umsetzung, die mit Dimethylamin und Piperidin ausgeführt wurde, liefert Aldehydbasen der Formel II.

In den bisher geschilderten 5 Fällen verläuft die Synthese recht glatt. Das hängt damit zusammen, daß die verwendeten Aldehyde benachbart zum Carbonyl nur ein reaktionsfähiges Wasserstoffatom besitzen. Bei Aldehyden, in welchen neben der Aldehydgruppe eine Methylengruppe sitzt, nimmt die Kondensation leicht einen komplizierteren Verlauf. Untersuchungen am *i*-Valeraldehyd, *n*-Butyraldehyd und Propionaldehyd haben ergeben, daß außer Amino-aldehyde dann Diamino-aldehyde oder Amino-

¹⁾ B. 34, 1917 [1901].

²⁾ B. 38, 4172 [1905].

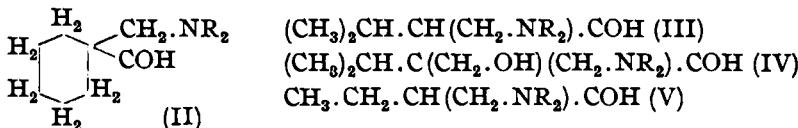
³⁾ Arch. Pharmaz. 264, 167 [1926].

⁴⁾ Arch. Pharmaz. 255, 261 [1917], 264, 65, 164 [1926], 265, 589, 598, 684 [1927],

B. 58, 1874 [1920], 55, 356 [1922].

oxy-aldehyde auftreten können. Auch entstehen hier bisweilen stickstofffreie ungesättigte Aldehyde.

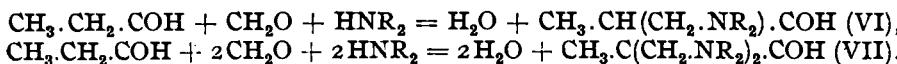
Aus *i*-Valeraldehyd, salzaurem Dimethylamin (oder Piperidin) und Formaldehyd erhält man, wenn man je ein Mol. verwendet, im wesentlichen einen β -Amino-aldehyd der Konstitution III. Nimmt man jedoch zwei Mol.



Formaldehyd, so entsteht das Salz einer Base, die ein Mol. Formaldehyd mehr enthält und der wohl die Formel eines β -Oxy- β -amino-aldehyds (IV) zuzuerteilen ist. Die letztere Base gibt ungewöhnlich leicht ein Mol. Formaldehyd ab. Es genügt, die wäßrige Lösung ihres salzauren Salzes mit Natriumsulfit-Lösung zu versetzen, um ein Mol. Formaldehyd abzuspalten; hierbei scheidet sich sofort die Base (III) als Öl ab, während formaldehydschwefligsäures Natrium in Lösung geht.

n-Butyraldehyd reagiert bereits in der Kälte unter Entstehung einer Aldehydbase (V), wenn man ihn mit einer konz. Lösung von salzaurem Dimethylamin in 35-proz. Formaldehyd schüttelt. Die Base gibt leicht Dimethylamin ab, so daß man bei der Darstellung in der Wärme α -Äthyl-acrolein als Nebenprodukt erhält.

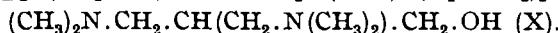
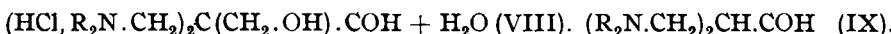
Propionaldehyd reagiert mit Formaldehyd und salzaurem Dimethylamin im Sinne der beiden folgenden Gleichungen:



Verwendet man für die Kondensation je ein Mol. Propionaldehyd, Formaldehyd und Dimethylamin, so geht die Reaktion nicht ausschließlich nach der ersten Gleichung vor sich, so daß das Reaktionsprodukt aus dem Monamin VI und dem Di-amin VII besteht. Bringt man dagegen die Ausgangsstoffe in Mengen-Verhältnissen, wie sie durch die zweite Gleichung ausgedrückt werden, zusammen, so erhält man nur die Base VII. Die Ausbeuten sind schlecht. Es hängt dies wohl damit zusammen, daß sich Gleichgewichte bilden, so daß ein beträchtlicher Teil des salzauren Dimethylamins unangegriffen bleibt. Ferner tritt beim Arbeiten mit Lösungen der Basen in verd. Säuren sehr leicht ein stechender Geruch auf, der auf die Bildung von α -Methyl-acrolein schließen läßt.

Schließlich ist auch noch der Acetaldehyd in den Kreis der Untersuchung einbezogen worden. Zwischen salzaurem Dimethylamin, Formaldehyd und Acetaldehyd tritt bei Zimmer-Temperatur Reaktion ein unter Temperatur-Steigerung; diese Tatsache ist vielleicht auch biologisch bedeutsam. So leicht die Kondensation erfolgt, so schwierig ist es, einheitliche Substanzen zu isolieren. Bei den verschiedenartigen Ansätzen wurde nur in einem Fall eine krystallisierte Substanz erhalten. Wenn man in konz. Lösung 3 Mol. salzaures Dimethylamin, 3 Mol. Formaldehyd und 1 Mol. Acetaldehyd zusammengibt, so ist der Geruch nach den beiden Aldehyden in kurzer Zeit verschwunden. Läßt man die Lösung über Phosphorpentooxyd eindunsten, so erhält man ein in feinen Nadeln krystallisiertes salzaures Salz. Es ist in Lösung außerordentlich zersetzblich, so daß es durch Umkristalli-

sieren nicht gereinigt werden konnte. Die Analysen-Zahlen stimmen etwa auf die Formel $C_9H_{24}O_3N_2Cl_2$. Das Salz ist mithin aus 1 Mol. Acetaldehyd, 3 Mol. Formaldehyd und 2 Mol. Dimethylamin-Hydrochlorid unter Austritt von 1 Mol. Wasser entstanden: $CH_3\cdot CHO + 3CH_2O + 2NH(CH_3)_2 \cdot HCl = H_2O + C_9H_{24}O_3N_2Cl_2$. Erwägt man, auf welche Weise die auf der linken Seite der Gleichung stehenden 6 Mol. miteinander reagiert haben, so scheint die Strukturformel VIII am wahrscheinlichsten. Demnach ist durch 2-maligen Eintritt der aus Dimethylamin und Formaldehyd gebildeten Dimethylamino-methyl-Gruppe ein Di-amin entstanden, aber außerdem hat noch ein drittes Molekül Formaldehyd mit dem dritten Wasserstoffatom der Methylgruppe des Acetaldehyds sich aldol-artig kondensiert. Noch empfindlicher als das salzsaure Salz ist die freie Base. Versetzt man eine Lösung des Salzes mit Natronlauge, so tritt ein äußerst stechender Geruch auf.



Von Abbau-Versuchen hat nur die Hydrolyse bei Gegenwart von Dimethyl-hydroresorcin einen Erfolg erbracht. Nach Vorländer⁵⁾ ist das Dimethyl-hydroresorcin, von ihm Methon, von anderen Dimedon genannt, ein sehr geeignetes Reagens zur quantitativen Bestimmung von Aldehyden. Läßt man das Salz (VIII) mit Methon in wäßriger Lösung bei Zimmer-Temperatur stehen, so wird nur ein Mol. Formaldehyd abgespalten und kann als Formal-dimethon gewogen werden. Kocht man hingegen das Salz mit überschüssigem Methon in wäßriger Lösung, so werden drei Mol. Formal-dimethon erhalten, d. h. es findet vollständige Hydrolyse statt unter Abgabe des gesamten, bei der Bildung des Salzes eingetretenen Formaldehyds. Man wird nicht fehl gehen in der Annahme, daß das besonders locker sitzende Mol. Formaldehyd das aldol-artig gebundene ist, so daß die erste, in der Kälte verlaufene Phase der Hydrolyse zu einem, allerdings nicht isolierten, Diamino-aldehyd (IX) führt.

Für diese Auffassung spricht auch das Ergebnis der Reduktion des Salzes (VIII) mit Natrium-amalgam in schwach saurer Lösung. Man erhält dabei in mäßiger Ausbeute eine im Vakuum unzersetzt destillierbare Alkohol-base der Struktur X.

Die hier geschilderte Synthese von *N*-dialkylierten β -Amino-aldehyden bedeutet zugleich eine neue Bildungsweise für *N*-dialkylierte β -Amino-säuren. Denn die Aldehyde lassen sich auf dem Wege: Oxim \rightarrow Nitrit \rightarrow Carbonsäure in die Amino-säuren verwandeln; die Reaktionsfolge ist in einem Falle mit guter Ausbeute durchgeführt worden.

Fast sämtliche Aldehydbasen sind zu den entsprechenden Alkohol-basen reduziert worden. Diese sind ganz beständige, unzersetzt destillierbare Flüssigkeiten. Ihre Herstellung erfolgte insbesondere deswegen, weil damit zu rechnen war, daß ihre Benzoe- und *p*-Amino-benzoësäure-ester anästhetische Wirkung zeigen würden. Das ist in der Tat häufig der Fall, besonders bei den aus Isobutyraldehyd und Hexahydro-benzaldehyd erhaltenen Substanzen. Ein derartiges Präparat, das salzsaure Salz des *p*-Amino-benzoësäure-esters des β -Diäthylamino- α , α -dimethyl-propylalko-

⁵⁾ Ztschr. analyt. Chem. 77, 241 [1929].

hols (XI), das sowohl als Oberflächen- wie als Leitungs-Anaestheticum vor treffliche Wirkung besitzt⁶), ist seit einiger Zeit unter dem Namen „Larocain“ in Gebrauch; es verspricht ein recht brauchbares Kokain-Ersatzmittel zu werden.

Beschreibung der Versuche⁷).

α, α -Dimethyl- β -dimethylamino-propionaldehyd (I, Lesser).

17 g Isobutyraldehyd (der über den Para-isobutyraldehyd gereinigt ist!), 16 g salzaures Dimethylamin, 10 ccm absol. Alkohol und 9 g Para-formaldehyd werden unter häufigem Umschütteln 1 Stde. am Rückflußkühler gekocht. Man fügt nochmals 9 g Para-formaldehyd hinzu und kocht eine weitere Stunde unter häufigem Umschütteln. Die Mischung wird schließlich homogen bis auf einen ungelösten Rest von Para-formaldehyd. Beim Erkalten erhält man eine Krystallmasse, die aus dem salzauren Salz der Aldehydbase besteht. Die freie Base bildet ein farbloses Öl, das in Wasser nur wenig löslich ist und bei 142—144° siedet.

Das salzaure Salz kann aus Aceton umkristallisiert werden. Es ist hygroskopisch und schmilzt zwischen 152° und 153°. Das in Wasser ziemlich lösliche Goldsalz schmilzt bei 106°.

Das aus Alkohol umkristallisierte salzaure Salz des Oxims schmilzt bei 163°. Das freie Oxim erhält man aus Petroläther in prismatischen Nadeln vom Schmp. 57°. Das aus wenig heißem Wasser umkristallisierte Semicarbazone schmilzt bei 160°, das salzaure Salz des *p*-Nitrophenyl-hydrazons bei 174°. Das Jodmethylat (aus Alkohol) hat den Schmp. 219—220°.

Cyanhydrin: Zu einer Lösung von 3 g Kaliumcyanid in 10 ccm Wasser werden 5 g salzaures Salz hinzugefügt. Unter schwacher Erwärmung scheidet sich sofort ein Öl ab. Es lässt sich nicht unzersetzt destillieren. Die Titration mit Silbernitrat ergibt einen Gehalt von 90% Cyanhydrin im Rohöl.

α, α -Dimethyl- β -dimethylamino-propylalkohol (Lesser).

50 g α, α -Dimethyl- β -dimethylamino-propionaldehyd (I) werden in essigsaurer Lösung mit 2 kg 2-proz. Natrium-amalgam unter dauerndem Rühren reduziert. Die Alkoholbase wird mit 50-proz. Kalilauge abgeschieden, mit Äther aufgenommen und destilliert. Sdp. 166—168°.

Das salzaure Salz krystallisiert aus alkohol-haltigem Aceton in schönen Nadeln vom Schmp. 136°. Es ist leicht löslich in Wasser, Chloroform und Alkohol.

Jodmethylat: 3 g Alkoholbase werden mit 10 ccm Äther verdünnt und unter Kühlung mit 2.7 ccm Jodmethyl versetzt. Nach einiger Zeit fällt das Jodmethylat aus, das (aus absolutem Alkohol umkristallisiert) bei 222° schmilzt.

Das salzaure Salz des Benzoesäure-esters schmilzt bei 153°. Der *p*-Nitrobenzoesäure-ester wird aus Petroläther in gelben Nadeln vom Schmp. 35° erhalten. Der *p*-Amino-benzoesäure-ester krystallisiert aus Petroläther in prismatischen Nadeln vom Schmp. 79—80°.

⁶) Arch. exp. Pathol. u. Pharmakol. 158, 368 [1930], 161, 206 [1931].

⁷) Die Versuche, besonders soweit sie die funktionellen Derivate betreffen, sind in den Dissertationen von B. Lesser (Frankfurt a. M., 1930) und F. Silten (Berlin, 1930) ausführlicher geschildert; dort ist auch der größte Teil der analytischen Belege zu finden.

α, α -Dimethyl- β -dimethylamino-propionsäure (Lesser).

2.5 g Oxim der Aldehydbase (I) werden mit 25 g Essigsäure-anhydrid 2 Stdn. gekocht. Dann wird mit Wasser vermischt und alkalisch gemacht. Das mit Hilfe von Äther isolierte Nitril destilliert unter 12 mm bei 72° als farblose Flüssigkeit von campher-artigem Geruch. Das Hydrochlorid (aus Alkohol) schmilzt bei 145°. Beim Verseifen der Nitrilgruppe mit Salzsäure erhält man die entsprechende Amino-säure. Durch Auskochen mit absol. Alkohol wird vom Ammoniumchlorid getrennt. Das beim Eindampfen der Lösung erhaltene salzaure Salz schmilzt (aus Isopropylalkohol) bei 150—151°.

 α -Oxymethyl- α -[N-piperidino-methyl]-isovaleraldehyd (IV; NR₂ = NC₅H₁₀).

Man kocht 26 g Isovaleraldehyd, 54 g Formaldehyd-Lösung von 35% und 36.5 g salzaures Piperidin unter kräftigem Rühren und Rückfluß, bis der Isovaleraldehyd nahezu in Lösung gegangen ist, was nach etwa 15 Min. der Fall ist. Hiernach kühlte man sofort ab, wobei in reichlicher Menge das Salz der neuen Aldehydbase auskrystallisiert. Durch vorsichtiges Eindampfen der Mutterlauge im Vakuum kann man einen weiteren Anteil gewinnen, so daß die Gesamtausbeute 70% d. Th. beträgt. Das Salz läßt sich bei schnellem Arbeiten aus der gleichen Menge siedenden Wassers umkrystallisieren; es bildet sechseitige Blättchen und schmilzt gegen 145° unter Zersetzung.

0.1498 g Sbst.: 0.3150 g CO₂, 0.1307 g H₂O. — 0.1800 g Sbst.: 8.6 ccm N (19°, 762 mm). — 0.1504 g Sbst.: 6.02 ccm 1/10-n. AgNO₃-Lösg.

C₁₂H₂₄O₄NCl. Ber. C 57.35, H 9.76, N 5.61, Cl 14.20. Gef. C 57.76, H 9.7, N 5.6, Cl 14.2.

Die wäßrige Lösung riecht, besonders beim Erwärmen, nach Formaldehyd. Deshalb ist bei der Darstellung des Präparates zu langes Kochen zu vermeiden. Aus der kalten Lösung des Salzes spaltet Methon Formal-dimethon (1 Mol.) ab.

 α -[Dimethylamino-methyl]-butyraldehyd (V; R = CH₃) (Silten).

I. 21 g n-Butyraldehyd und eine Lösung von 24 g salzaurem Dimethylamin in 30 ccm 35-proz. Formaldehyd-Lösung erhitzt man 2 Stdn. auf 75°. Nach dieser Zeit ist die Flüssigkeit fast homogen. Die saure Lösung gibt an Äther schwankende Mengen α -Äthyl-acrolein ab. Nach Zusatz von 50-proz. Kalilauge wird durch 8-maliges Ausschütteln mit Äther erschöpfend extrahiert. Man erhält 16 g Öl, dessen Destillation im Vakuum zwei Fraktionen liefert. Die Hauptmenge (11.7 g) geht bei 19 mm und 60° über; sie besteht aus der gesuchten Base. Die bei 17 mm und 96—110° übergehende zweite Fraktion ist nicht einheitlich.

II. 21 g n-Butyraldehyd und eine Lösung von 24 g Dimethylamin-Hydrochlorid in 30 ccm 35-proz. Formaldehyd-Lösung werden 120 Stdn. in einem graduierten Gefäß geschüttelt. Die anfangs 23 cm hohe Schicht des Aldehyds geht nach und nach auf 3 cm zurück, ohne daß sie bei weiterem Schütteln völlig verschwindet. Die Ausbeute an der gesuchten Base ist im Vergleich zur vorher beschriebenen Darstellung geringer, andererseits nimmt die Menge der uneinheitlich übergehenden höheren Fraktion zu. Das Hydrochlorid erleidet bei höherer Temperatur eine Zersetzung, indem sich Dimethylamin-Hydrochlorid abspaltet. Daher wurde eine kalt ge-

sättigte Lösung des Hydrochlorids in Isopropylalkohol der langsamem Verdunstung überlassen. Die so gewonnenen Krystalle waren analysenrein und schmolzen bei 105° .

α -[Dimethylamino-methyl]-propionaldehyd (VI) und α, α -Bis-[dimethylamino-methyl]-propionaldehyd (VII; R = CH₃) (Silten).

Eine Lösung von 16.2 g (0.2 Mol.) salzaurem Dimethylamin in einer Mischung von 11.6 g Propionaldehyd (0.2 Mol.), 20 ccm 35-proz. Formaldehyd-Lösung (0.2 Mol.) und 30 ccm Wasser wird 2 Stdn. auf 85° erhitzt. Nach dem Erkalten äthert man den nicht angegriffenen Aldehyd aus. Nach Zugabe von 50-proz. Kalilauge scheidet sich ein Öl aus, das, im Vakuum destilliert, zwei Fraktionen liefert. Die bei 15 mm und 45° übergehenden 3.5 g sind α -[Dimethylamino-methyl]-propionaldehyd (VI). Die bei 15 mm und 83° übergehenden 2 g sind α, α -Bis-[dimethylamino-methyl]-propionaldehyd (VII). Dagegen erhält man beim Erhitzen von 11.6 g Propionaldehyd (0.2 Mol.) mit einer Lösung von 32.4 g Dimethylamin-Hydrochlorid (0.4 Mol.) in 40 ccm 35-proz. Formaldehyd-Lösung (0.4 Mol.) ausschließlich α, α -Bis-[dimethylamino-methyl]-propionaldehyd.

β -Oxy- α, α -bis-[dimethylamino-methyl]-propionaldehyd (VIII, Silten).

Eine Lösung von 120 g Dimethylamin-Hydrochlorid (1.5 Mol.) in 150 g 35-proz. Formaldehyd-Lösung (1.8 Mol.) wird unter Eiskühlung mit 22 g Acetaldehyd (0.5 Mol.) tropfenweise versetzt. Nach 1-tägigem Stehen bei Zimmer-Temperatur ist der Geruch nach Acetaldehyd und Formaldehyd fast verschwunden. Die Flüssigkeit wird über Phosphorpentoxyd im Vakuum eingeengt. Dabei entsteht ein dicker Brei von glänzenden Nadeln. Nach scharfem Absaugen beträgt die Krystallmasse 88 g. Es ist nicht möglich, sie durch Umkristallisieren aus einem heißen Lösungsmittel zu reinigen. Aus einer kalt gesättigten Lösung in Methanol scheiden sich auf Zusatz von Aceton zwar sternförmig gruppierte Nadeln ab, die Substanz erleidet aber dabei schon eine Veränderung, da die abgeschiedenen Nadeln andere Eigenschaften besitzen, z. B. stark hygroskopisch sind. Infolgedessen ist es zweckmäßig, das Rohprodukt in der Weise zu reinigen, daß überschüssiges Dimethylamin-Hydrochlorid und anhaftende Mutterlauge durch gründliches Anrühren erst mit Chloroform, dann mit Aceton entfernt werden. Das so gereinigte Präparat schmilzt gegen 105° . Es ist nicht möglich, die Substanz bei höherer Temperatur zu trocknen. Schon bei 70° im Vakuum zersetzt sie sich, indem sie sich in einen Sirup verwandelt und dabei fortwährend an Gewicht abnimmt.

Zur Analyse konnte daher nur im Vakuum-Exsiccator über Phosphorpentoxyd getrocknet werden. Obgleich es sich um ein nicht umkristallisiertes Präparat handelt, stimmen die Analysen-Daten doch ziemlich befriedigend auf das 1 Mol. Krystallwasser enthaltende salzaure Salz.

4.711 mg Sbst.: 6.680 mg CO₂, 3.83 mg H₂O. — 0.1318 g Sbst.: 11.5 ccm N (19°, 761 mm). — 0.1276 g Sbst.: 9.12 ccm $n/10$ -AgNO₃-Lösig.

C₉H₂₂O₂N₂Cl₂ + H₂O. Ber. C 38.69, H 8.66, N 10.04, Cl 25.40.
Gef. ., 38.7, ., 9.1, ., 10.2, ., 25.3.

α -[Dimethylamino-methyl]- β -dimethylamino-propanol (X, Silten).

I. Eine Lösung von 11 g Acetaldehyd (0.25 Mol.), 60 g Dimethylamin-Hydrochlorid (0.75 Mol.) und 75 ccm 35-proz. Formaldehyd-Lösung

(0,9 Mol.) blieb einige Tage stehen und wurde dann direkt mit 600 g 6-proz. Natrium-amalgam bei schwach saurer Reaktion reduziert. Darauf wurde im Vakuum eingeengt, von abgeschiedenen Natriumchlorid abgesaugt und mit viel 50-proz. Kalilauge versetzt, worauf eine Trübung entstand. Durch mehrmaliges Ausäthern konnten 14 g Öl isoliert werden. Zunächst destillierten davon bei gewöhnlichem Druck 9 g bei $75-80^\circ$; die restlichen 5 g gingen bei 11 mm und $95-102^\circ$ über. Die erste Fraktion besteht aus Tetramethyl-diamino-methan. Der im Vakuum übergehende Anteil ist α -[Dimethyl-amino-methyl]-3-dimethylamino-propanol. Die Ausbeute beträgt nur 15%.

II. Die gleiche Base erhält man, wenn man einen Ansatz, der aus einem Mol. Acetaldehyd, zwei Mol. Dimethylamin-Hydrochlorid und zwei Mol. Formaldehyd bereitet ist (also in anderen Verhältnissen als oben) mit Natrium-amalgam reduziert. Auch hier ist die Ausbeute wenig befriedigend. Die geringe Ausbeute läßt darauf schließen, daß während der Reduktion die Aldehydbase einer weitgehenden hydrolytischen Spaltung unterliegt.

Das salzaure Salz des Benzoesäure-esters schmilzt bei 242° . Das salzaure Salz des *p*-Nitro-benzoesäure-esters bildet Nadeln vom Schmp. 223° . Das Monohydrochlorid des *p*-Amino-benzoesäure-esters (aus Methanol) schmilzt bei 230° .

Nach grundsätzlich denselben, wenn auch im einzelnen abweichenden Methoden wurden ferner dargestellt:

α, α -Dimethyl- β -diäthylamino-propionaldehyd (Lesser): Sdp. $175-177^\circ$.

Semicarbazone: Schmp. $124-125^\circ$.

α, α -Dimethyl- β -diäthylamino-propylalkohol (Lesser): Sdp. $1290-91^\circ$.

Salzaures Salz: des Benzoesäure-esters: Schmp. $131-132^\circ$, des *p*-Nitro-benzoesäure-esters: Schmp. 160° , des *p*-Amino-benzoesäure-esters (Larocain): Schmp. 196° .

α, α -Dimethyl- β -piperidino-propionaldehyd (Lesser): Sdp. 1295° .

Salzaures Salz: Schmp. 164° . — Goldsalz: Schmp. 116° . — Platinsalz: Schmp. 167° . — Salzaures Salz des Oxims: Schmp. 169° . — Semicarbazone: Schmp. 175° . — Cyanhydrin: Nicht destillierbar. — Jodmethylat: Schmp. 211° .

α, α -Dimethyl- β -piperidino-propylalkohol (Lesser): Sdp. $1299-140^\circ$.

Salzaures Salz: Schmp. 204° . — Salzaures Salz: des Benzoesäure-esters: Schmp. 152° , des *p*-Nitro-benzoesäure-esters: Schmp. $162-163^\circ$, des *p*-Amino-benzoesäure-esters: Schmp. 218° .

α -[Piperidino-methyl]-hexahydro-benzaldehyd (Silten): Sdp. $15141-142^\circ$.

Salzaures Salz: Schmp. 165° (unt. Zers.). — Nitrat: Schmp. 164° . — Salzaures Salz des Oxims: Schmp. 178° . — Jodmethylat: Schmp. 160° .

α -[Piperidino-methyl]-hexahydro-benzylalkohol (Silten): Sdp. $15155-157^\circ$.

Salzaures Salz: Schmp. 181° . — Jodmethylat: Schmp. 148° . — Salzaures Salz: des Benzoesäure-esters: Schmp. 177° , des *p*-Nitro-benzoesäure-esters: Schmp. 134° , des *p*-Amino-benzoesäure-esters: Schmp. 230° .

α -[Dimethylamino-methyl]-hexahydro-benzaldehyd (Silten): Sdp. $17102-104^\circ$.

Salzaures Salz: Schmp. 130° . — Salzaures Salz des Oxims: Schmp. 179° . — Jodmethylat: Schmp. 223° .

α -[Dimethylamino-methyl]-hexahydro-benzylalkohol (Silten):
Sdp.₂₀ 127—129°.

Salzaures Salz: Schmp. 144°. — Jodmethylat: Schmp. 178°. — Salzaures Salz: des Benzoësäure-esters: Schmp. 145°, des *p*-Nitro-benzoësäure-esters: Schmp. 185°, des *p*-Amino-benzoësäure-esters: Schmp. 193°.

α -[*N*-Piperidino-methyl]-isovaleraldehyd: Sdp.₁₈ 119—120°.

Salzaures Salz: Schmp. 142° (unt. Zers.).

α -[*N*-Piperidino-methyl]-isoamylalkohol: Sdp.₁₇ 134—136°.

Salzaures Salz: des Benzoësäure-esters: Schmp. 155°, des *p*-Nitro-benzoësäure-esters: Schmp. 189°, des *p*-Amino-benzoësäure-esters: Schmp. 222°.

α -Oxymethyl- α -[dimethylamino-methyl]-isovaleraldehyd: Schmp. 149° (Zers.).

α -[Dimethylamino-methyl]-isovaleraldehyd: Sdp.₁₈ 63—66°.

Salzaures Salz: Schmp. 120° (unt. Zers.). — Jodmethylat: Schmp. 145°. — Salzaures Salz des Oxims: Schmp. 133°.

α -[Dimethylamino-methyl]-isoamylalkohol (Silten): Sdp.₁₃ 80°.

Salzaures Salz: des Benzoësäure-esters: Schmp. 180°, des *p*-Nitro-benzoësäure-esters: Schmp. 176°, des *p*-Amino-benzoësäure-esters: Schmp. 167°.

α -[Dimethylamino-methyl]-butanol (Silten): Sdp.₁₄ 70—71°.

Salzaures Salz: Schmp. bei 81°. — Salzaures Salz: des Benzoësäure-esters: Schmp. 159°, des *p*-Nitro-benzoësäure-esters: Schmp. 163°, des *p*-Amino-benzoësäure-esters: Schmp. 163°.

α -[Dimethylamino-methyl]-propanol: Sdp.₁₂ 60—65°.

Salzaures Salz: des Benzoësäure-esters: Schmp. 142°, des *p*-Nitro-benzoësäure-esters: Schmp. 183°, des *p*-Amino-benzoësäure-esters: Schmp. 165°.

α, α -Bis-[dimethylamino-methyl]-propanol (Silten): Sdp.₁₂ 100° bis 102°.

Salzaures Salz: des Benzoësäure-esters: Schmp. 196°, des *p*-Nitro-benzoësäure-esters: Schmp. 209°.

78. C. Mannich und H. Wieder: Über den β -Methylamino- α, α -dimethyl-propionaldehyd und den zugehörigen Alkohol.

[Aus d. Pharmazeut. Institut d. Universität Berlin.]

(Eingegangen am 14. Januar 1932.)

Die in der voranstehenden Abhandlung beschriebenen 1,3-Aldehydbasen enthalten sämtlich tertiär gebundenen Stickstoff. Indessen ist nach der dort angegebenen Methode auch die Gewinnung von 1,3-Aldehydbasen mit sekundär gebundenem Stickstoff grundsätzlich möglich.

Isobutyraldehyd, Formaldehyd und salzaures Methylamin reagieren beim Kochen in wässriger Lösung unter Bildung eines β -Methylamino-aldehyds (I):



Der Prozeß verläuft nicht einheitlich, aber doch mit einer Ausbeute von reichlich 70 %. Daneben treten nicht näher untersuchte, höher kondensierte