

HEINRICH HELLMANN und GERHARD HAAS

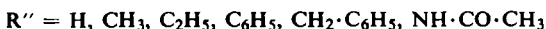
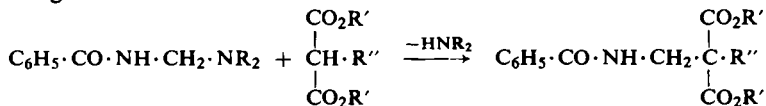
ACYLAMINOMETHYLIERUNG VON CH-ACIDEN VERBINDUNGEN
SYNTHESE VON β -AMINOCARBONSÄUREN

Aus dem Chemischen Institut der Universität Tübingen

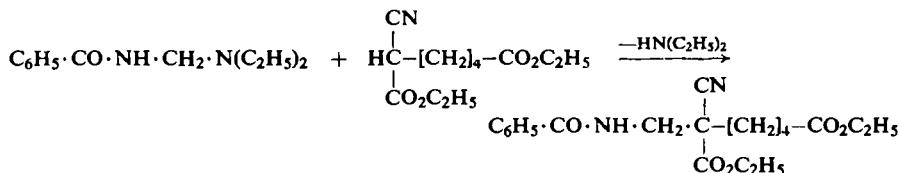
(Eingegangen am 30. März 1957)

N-Dialkylaminomethyl-Derivate von prim. Carbonamiden kondensieren mit CH-aciden Verbindungen unter Freisetzen von sek. Amin. Partialhydrolyse der mit methylenaktiven Carbonestern erhaltenen Kondensationsprodukte führt zu β -Acylaminocarbonsäuren, Totalhydrolyse zu β -Aminocarbonsäuren.

In vorausgegangenen Mitteilungen¹⁻³⁾ wurden Acylaminomethylierungen an Stickstoff- und Schwefel-Verbindungen durch Kondensation mit Dialkylaminomethyl-carbonamiden beschrieben. Die Versuche wurden auf CH-acide Verbindungen ausgedehnt. Dabei zeigte sich, daß Malonester und monosubstituierte Malonester beim Kochen mit *N*-Dialkylaminomethyl-carbonamiden, wie z. B. Dimethylaminomethyl- und Diäthylaminomethyl-benzamid, in Toluol bei Gegenwart geringer Mengen gepulverten Natriumhydroxyds glatt unter Entwicklung von Dimethylamin bzw. Diäthylamin zu den entsprechenden benzoylaminomethylierten Malonestern umgesetzt werden. Für diese Kondensationen wurden mit gleich gutem Erfolg Methyl-, Äthyl-, Phenyl-, Benzyl- und Acetaminomalonester neben dem unsubstituierten Ester eingesetzt:



Ebenso glatt verlaufen Kondensationen von Diäthylaminomethyl-benzamid mit substituierten Cyanessigestern, wofür als Beispiele die Umsetzungen mit Phenylcyanessigestern und α -Cyan-pimelinsäure-diäthylester angeführt seien:



Dieser Befund ist insofern von präparativem Interesse, als entsprechende Acylaminomethylierungen von Cyanessigestern nach dem Verfahren von J. TSCHERNIAC⁴⁾ und A. EINHORN⁵⁾ durch Kondensation mit Methylol-amiden in schwefelsaurer Lösung

1) H. HELLMANN und G. HAAS, Chem. Ber. **90**, 50 [1957].

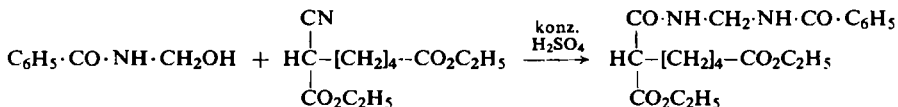
2) H. HELLMANN und G. HAAS, Chem. Ber. **90**, 53 [1957].

3) H. HELLMANN und G. HAAS, Chem. Ber. **90**, 444 [1957].

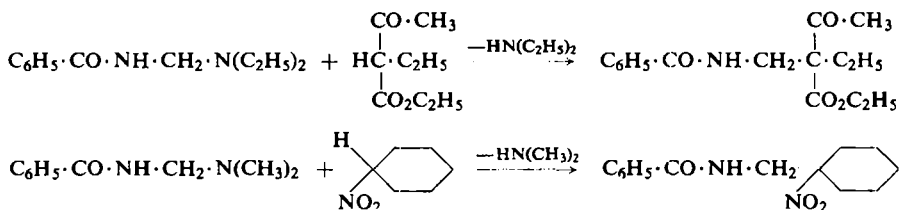
4) Dtsch. Reichs-Pat. 134 979 [1902]; Frdl. **6**, 143 [1902].

5) Liebigs Ann. Chem. **343**, 207 [1905]; **361**, 113 [1908].

nicht zu erreichen sind. Wie S. R. BUC⁶⁾ erkannte, bewirkt die Schwefelsäure hierbei zuerst Umwandlung der Nitrilgruppe in die Carbonamidgruppe, so daß die Acylaminomethylierung bei diesen Verbindungen nicht, wie gewünscht, an der aktiven Methylengruppe, sondern am stärker nucleophilen Amidstickstoff erfolgt. J. P. ENGLISH und R. C. CLAPP⁷⁾ haben daher auch bei ihren Versuchen nicht den am Kohlenstoff acylaminomethylierten α -Cyan-pimelinsäure-diäthylester, welcher mit der oben beschriebenen Methode leicht dargestellt werden kann, erhalten; sie bemerkten wohl, daß ihr Kondensationsprodukt nicht die erwarteten Eigenschaften besaß, erkannten aber nicht seine wahre Natur.



Äthylacetessigester und Nitrocyclohexan lassen sich ebenfalls mit Hilfe der Di-alkylaminomethyl-benzamide acylaminomethylieren. Die Reaktion verläuft aber wesentlich langsamer, und die Ausbeuten an Benzoylaminomethyl-äthyl-acetessigester und an Benzoylaminomethyl-nitrocyclohexan betragen jeweils nur knapp 40%.



Dagegen scheiterten entsprechende Versuche zur Acylaminomethylierung von β -Diketonen. Zwar gelang beim Versuch der Kondensation von Dibenzoylmethan mit Diäthylaminomethyl-benzamid die Isolierung des schon von L. MONTI⁸⁾ aus Dibenzoylmethan und *N*-Hydroxymethyl-benzamid in saurer Lösung dargestellten 1.1-Dibenzoyl-2-benzoylamino-äthans, jedoch nur in einer Ausbeute von 3% d. Th. Bei analogen Versuchen mit 1.1-Dibenzoyl-äthan, Dihydroresorcin und Dimedon konnte kein Acylaminomethylierungsprodukt gefaßt werden. Die Ursache für das Mißlingen der Versuche ist nicht in einer Unbeständigkeit des Kondensationsproduktes unter den bei der Reaktion herrschenden Bedingungen (etwa durch rückläufige Michael-Addition) zu suchen, denn 1.1-Dibenzoyl-2-benzoylamino-äthan konnte nach 14 stdg. Kochen in Toluol in Gegenwart von Tri-*n*-butylamin quantitativ unverändert zurückgewonnen werden. Der ergebnislose Verlauf von Kondensationsversuchen mit den nur wenig H-aciden Verbindungen Benzyl-phenyl-sulfon, Benzyl-*p*-tolyl-sulfon, Benzylcyanid und Cyclohexanon konnte danach kaum noch überraschen.

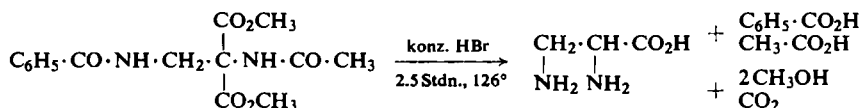
Die aus den methylen-aktiven Carbonsäureestern erhaltenen Kondensationsprodukte wurden zur Darstellung von β -Aminocarbonsäuren bzw. β -Acylamino-

6) J. Amer. chem. Soc. 69, 254 [1947].

7) J. Amer. chem. Soc. 67, 2262 [1945].

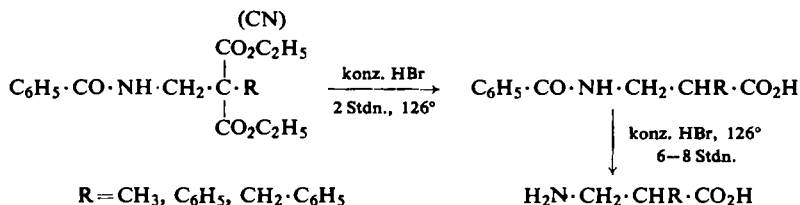
8) Gazz. chim. ital. 60, 39 [1930].

carbonsäuren hydrolysiert. Dabei wurde festgestellt, daß der Benzoylaminomethyl-acetamino-malonester durch 2½ stdg. Kochen mit Bromwasserstoffsäure vollständig zu α,β-Diamino-propionsäure verseift und decarboxyliert werden kann, so daß die Diaminosäure in 85-proz. Gesamtausbeute leicht zu erhalten ist:



Wir haben dieselbe Säure früher in etwa gleich guter Ausbeute durch Kondensation von Dimethylaminomethyl-phthalimid-jodmethylat mit Natrium-acetaminomalonester gewonnen⁹⁾; die hier beschriebene, präparativ einfachere Darstellungsweise ist jedoch unbedingt vorzuziehen.

Bei den Kondensationsprodukten des Methyl-, Phenyl- und Benzylmalonesters sowie demjenigen des Phenyl-cyanessigesters wird unter gleichen Bedingungen nur eine Verseifung der Estergruppen bzw. der Nitrilgruppe und Decarboxylierung erreicht, während die Acylaminogruppe intakt bleibt. Zur Abspaltung des Benzoylrestes ist 7–8 stdg. Kochen mit Bromwasserstoffsäure erforderlich.



Ein ganz anderes Ergebnis hatten die Versuche zur Verseifung des Benzoylaminomethyl-malonsäure-dimethylesters. Nach 2stdg. Kochen mit Bromwasserstoffsäure konnte zwar die theoretische Menge Benzoesäure isoliert und β-Alanin im Hydrolysat papierchromatographisch nachgewiesen werden, es gelang aber nicht, die Aminosäure in Substanz zu fassen. Wahrscheinlich erfolgt hier primär vorwiegend eine Spaltung in Benzamid und Methylen-monomalonester.

Den FARBENFABRIKEN BAYER danken wir für die großzügige Überlassung von Chemikalien.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

A. Kondensationen mit N-Dialkylaminomethyl-benzamiden

1. *Benzoylaminomethyl-malonsäure-dimethylester*: 20.4 g (0.1 Mol) *N*-Diäthylaminomethyl-benzamid, 40 g (0.3 Mol) *Malonsäure-dimethylester* und 0.1 g gepulvertes Natriumhydroxyd wurden in 300ccm Toluol unter Stickstoff zum Sieden erhitzt. Nach 3 Std. n. wurden in vorgelegter Salzsäure rund 90% d. Th. Amin durch Titration bestimmt. Das Kondensationsprodukt fiel im Eisschrank über Nacht aus (16g). Aus der Mutterlauge wurden Toluol und überschüss. Malonester i. Vak. abdestilliert, der ölige Rückstand in siedendem Petroläther gelöst. Beim Erkalten kristallisierte nach Animpfen weiterer *Benzoylaminomethyl-malon-*

⁹⁾ H. HELLMANN, I. LÖSCHMANN und F. LINGENS, Chem. Ber. **87**, 169 [1954].

säure-dimethylester aus. Er wurde aus Petroläther, der mit etwas Benzol versetzt war, umkristallisiert. Ausb. 18 g (68 % d.Th.), Schmp. 99°.

$C_{13}H_{15}O_5N$ (265.3) Ber. C 58.86 H 5.70 N 5.28 Gef. C 58.90 H 5.89 N 5.39

2. *Benzoylaminomethyl-acetamino-malonsäure-dimethylester*: 1.8 g (0.01 Mol) *N*-Dimethylaminomethyl-benzamid und 1.9 g (0.01 Mol) *Acetamino-malonsäure-dimethylester* wurden mit 0.05 g gepulvertem Natriumhydroxyd, wie unter 1. beschrieben, umgesetzt. Nach 2½ Stdn. waren 90 % d.Th. Amin übergegangen. Der *Benzoylaminomethyl-acetamino-malonester* kristallisierte zum Teil schon während der Reaktion aus der heißen Lösung. Er wurde nach dem Erkalten abgesaugt, zur Entfernung von NaOH mit Wasser gewaschen und aus Toluol umkristallisiert. Ausb. 2.8 g (87 % d.Th.), Schmp. 151°.

$C_{15}H_{18}O_6N_2$ (322.3) Ber. C 55.89 H 5.63 N 8.69 Gef. C 56.16 H 5.83 N 8.52

3. *Benzoylaminomethyl-äthyl-malonsäure-diäthylester*: 1.9 g (0.01 Mol) *Äthylmalonsäure-diäthylester* und 2.1 g (0.01 Mol) *N*-Diäthylaminomethyl-benzamid wurden mit 0.01 g gepulvertem Natriumhydroxyd in 30 ccm Toluol gelöst und unter Stickstoff zum Sieden erhitzt. Nach 7 Stdn. waren 83 % d.Th. Amin übergegangen. Das Lösungsmittel wurde zum größten Teil abdestilliert und der Rückstand mit 50 ccm Petroläther versetzt. Es schied sich ein Öl ab, das im Eisschrank nach 3 Tagen zu einem Kristallbrei erstarrt war. Der auskristallisierte *Benzoylaminomethyl-äthyl-malonester* wurde abgetrennt und aus Petroläther umkristallisiert. Ausb. 1.4 g (44 % d.Th.), Schmp. 47°.

$C_{17}H_{23}O_5N$ (321.4) Ber. C 63.53 H 7.21 N 4.36 Gef. C 63.88 H 7.15 N 4.46

4. *Benzoylaminomethyl-methyl-malonsäure-diäthylester*: 1.8 g (0.01 Mol) *N*-Dimethylaminomethyl-benzamid und 1.74 g (0.01 Mol) *Methylmalonsäure-diäthylester* wurden mit 0.05 g gepulvertem Natriumhydroxyd in 40 ccm Toluol gelöst und unter Stickstoff zum Sieden erhitzt. Nach 5½ Stdn. waren 72 % d.Th. Amin übergegangen. Der *Benzoylaminomethyl-methyl-malonester* kristallisierte nach Abdampfen des Lösungsmittels; er wurde aus Petroläther umkristallisiert. Ausb. 1.3 g (48 % d.Th.), Schmp. 70°.

$C_{16}H_{21}O_5N$ (307.3) Ber. C 62.52 H 6.88 N 4.56 Gef. C 62.96 H 6.82 N 4.75

5. *Benzoylaminomethyl-phenyl-malonsäure-diäthylester*: 1.8 g (0.01 Mol) *N*-Dimethylaminomethyl-benzamid wurden mit 2.36 g (0.01 Mol) *Phenylmalonsäure-diäthylester* und 0.05 g gepulvertem Natriumhydroxyd in 40 ccm Toluol unter Stickstoff zum Sieden erhitzt. Die Aminentwicklung war schon nach 1 Stde. praktisch beendet (82 % d.Th.). Der *Benzoylaminomethyl-phenyl-malonester* blieb nach Abdampfen des Toluols als Öl zurück, welches beim Verreiben mit Petroläther erstarrte. Rohausb. 3.7 g (100 % d.Th.); Schmp. nach zweimaligem Umkristallisieren aus Petroläther 71–71.5°.

$C_{21}H_{23}O_5N$ (369.4) Ber. C 68.28 H 6.28 N 3.79 Gef. C 68.20 H 6.24 N 3.95

6. *Benzoylaminomethyl-benzyl-malonsäure-diäthylester*: 1.8 g (0.01 Mol) *N*-Dimethylaminomethyl-benzamid wurden mit 2.5 g (0.01 Mol) *Benzylmalonsäure-diäthylester* und 0.05 g gepulvertem Natriumhydroxyd in 40 ccm Toluol unter Stickstoff zum Sieden erhitzt. Nach 1½ Stdn. wurden in vorgelegter Salzsäure 30 % d.Th. Amin bestimmt, nach 10 Stdn. nur weitere 8 %. Das Toluol wurde zum größten Teil abdestilliert, der Rückstand erstarrte beim Verreiben mit Petroläther. Rohausb. an *Benzoylaminomethyl-benzyl-malonester* 2.6 g (68 % d.Th.). Schmp. nach zweimaligem Umkristallisieren aus Petroläther 81°.

$C_{22}H_{25}O_5N$ (383.4) Ber. C 68.91 H 6.57 N 3.65 Gef. C 68.95 H 6.57 N 3.72

7. *Benzoylaminomethyl-phenyl-cyanessigester*: 1.9 g (0.01 Mol) *Phenyl-cyanessigsäure-äthylester* und 2.06 g (0.01 Mol) *N-Diäthylaminomethyl-benzamid* wurden unter Zugabe von 0.01 g gepulvertem Natriumhydroxyd in 30ccm Toluol gelöst und unter Stickstoff zum Sieden erhitzt. Die Aminentwicklung war nach 8 Stdn. praktisch beendet (52% d.Th.). Nach dem Erkalten waren 0.15 g Methylen-bis-benzamid auskristallisiert; es wurde abgetrennt und das Filtrat mit 100ccm Petroläther versetzt. Das dabei ausgefallene Öl kristallisierte nach Anreiben; es wurde abfiltriert und mit wenig Alkohol gewaschen. Rohausb. 2.4 g (74% d.Th.), Schmp. 97–98°. Eine Probe wurde zur Analyse aus Alkohol umkristallisiert, Schmp. 99°.

$C_{19}H_{18}O_3N_2$ (322.4) Ber. C 70.79 H 5.63 N 8.69 Gef. C 70.76 H 5.57 N 8.34

8. *α -Benzoylaminomethyl- α -cyan-pimelinsäure-diäthylester*: 2.4 g (0.01 Mol) *α -Cyan-pimelinsäure-diäthylester*, 2.06 g (0.01 Mol) *N-Diäthylaminomethyl-benzamid* und 0.01 g gepulvertes Natriumhydroxyd wurden in 30ccm Toluol unter Stickstoff zum Sieden erhitzt. Nach 5 Stdn. waren 80% d.Th. Amin übergegangen. Nach dem Erkalten wurden 100ccm Petroläther zugegeben. Es fiel ein Öl aus, welches nach 3 Tagen kristallisierte. Der *α -Benzoylaminomethyl- α -cyan-pimelinsäure-diäthylester* wurde zur Analyse aus Petroläther umkristallisiert. Ausb. 3.2 g (85% d.Th.). Schmp. 61°.

$C_{20}H_{26}O_5N_2$ (374.4) Ber. C 64.15 H 7.00 N 7.48 Gef. C 64.37 H 6.71 N 7.38

9. *Benzoylaminomethyl-äthyl-acetessigester*: 1.6 g (0.01 Mol) *Äthylacetessigester*, 2.1 g (0.01 Mol) *N-Diäthylaminomethyl-benzamid* und 0.01 g gepulvertes Natriumhydroxyd wurden in 40ccm Toluol unter Stickstoff zum Sieden erhitzt. Nach 30 Stdn. waren 52% d.Th. Amin übergegangen. Das Lösungsmittel wurde danach zum größten Teil abdestilliert und der Rückstand mit Petroläther versetzt. Dabei fiel ein Öl aus, das beim Anreiben in der Kälte kristallisierte. Der *Benzoylaminomethyl-äthyl-acetessigester* wurde aus Petroläther umkristallisiert. Ausb. 1.1 g (38% d.Th.), Schmp. 75–76°.

$C_{16}H_{21}O_4N$ (291.3) Ber. C 65.95 H 7.27 N 4.81 Gef. C 65.85 H 7.21 N 4.68

10. *Benzoylaminomethyl-nitrocyclohexan*: 1.3 g (0.01 Mol) *Nitrocyclohexan* und 1.8 g (0.01 Mol) *N-Dimethylaminomethyl-benzamid* wurden in 30 ccm Toluol gelöst, 0.01 g gepulvertes Natriumhydroxyd zugegeben und unter Stickstoff zum Sieden erhitzt. Nach 50 Stdn. waren 45% d.Th. Amin übergegangen. Beim Erkalten kristallisierten 0.25 g Methylen-bis-benzamid aus und beim Versetzen mit 100ccm Petroläther 1.0 g (38% d.Th.) *Benzoylaminomethyl-nitrocyclohexan*. Es wurde aus Benzol-Petroläther umkristallisiert. Schmp. 127°.

$C_{14}H_{18}O_3N_2$ (262.3) Ber. C 64.10 H 6.92 N 10.68 Gef. C 64.13 H 6.93 N 10.51

11. *1.1-Dibenzoyl-2-benzoylamino-äthan*: 4.5 g (0.02 Mol) *Dibenzoylmethan*, 4.5 g (0.022 Mol) *N-Diäthylaminomethyl-benzamid* und 3.7 g (0.02 Mol) Tri-n-butylamin wurden in 100ccm Toluol gelöst und unter Stickstoff zum Sieden erhitzt. Nach 30 Stdn. waren insgesamt 58% d.Th. Amin entwickelt worden. Beim Erkalten kristallisierten 1.05 g (44% d.Th.) Benzamid aus. Bei Zugabe von 100ccm Petroläther fiel ein braunes Öl aus, das in Benzol und Alkohol leicht löslich war, an der Luft unter Abgabe von Lösungsmittel zu festem Harz erstarrte, aus dem sich kein kristallisierbares Produkt gewinnen ließ. Es wurde abgetrennt, aus der Mutterlauge kristallisierten nach 1 Tag 0.2 g (3% d.Th.) *1.1-Dibenzoyl-2-benzoylamino-äthan*, welches nach Umkristallisieren aus Alkohol durch Misch-Schmelzpunkt mit nach L. MONTI⁸⁾ dargestelltem authent. Material identifiziert wurde.

B. Verseifung von Benzoylaminomethyl-malon- bzw. cyanessigestern

12. α,β -Diamino-propionsäure: 1 g Benzoylaminomethyl-acetamino-malonsäure-dimethylester wurde mit 5ccm konstant siedender Bromwasserstoffsäure $2\frac{1}{2}$ Stdn. zum gelinden Sieden erhitzt. Nach etwa 1 Stde. begann Benzoesäure sich im Rückflußkühler abzuscheiden. Nach dem Erkalten wurden 5ccm Wasser zugegeben, von der auskristallisierten Benzoesäure abfiltriert und das α,β -Diamino-propionsäure-hydrobromid durch Zusatz von Alkohol ausgefällt. Es wurde zur Reinigung noch dreimal aus wäßr. Lösung mit Alkohol umgefällt. Ausb. 0.45 g (94% d. Th.), Zers.-P. 237° .

13. β -Benzoylamino- α -phenyl-propionsäure (β -Benzoylamino-hydratropasäure): a) 3.7 g (0.01 Mol) Benzoylaminomethyl-phenyl-malonester wurden mit 10ccm konstant siedender Bromwasserstoffsäure unter Rückflußkühlung 2 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wurden 50ccm Wasser zugegeben, die ausgefallene β -Benzoylamino-hydratropasäure abgesaugt, mit wenig Äther ausgewaschen und aus verd. Alkohol umkristallisiert. Ausb. 2.5 g (92% d. Th.), Schmp. 162° .

$C_{16}H_{15}O_3N$ (269.3) Ber. C 71.36 H 5.61 N 5.20 Gef. C 71.28 H 5.79 N 5.31

b) 2.0 g (0.0062 Mol) Benzoylaminomethyl-phenyl-cyanessigester wurden in gleicher Weise hydrolysiert. Identifizierung durch Misch-Schmelzpunkt mit dem nach a) dargestellten Produkt. Ausb. 1.45 g (87% d. Th.).

14. β -Amino-hydratropasäure-hydrobromid: 3.7 g (0.01 Mol) Benzoylaminomethyl-phenyl-malonester wurden mit 10ccm konz. Bromwasserstoffsäure 8 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wurde von der auskristallisierten Benzoesäure abgesaugt, mit 10ccm Wasser nachgewaschen und das Filtrat auf dem Wasserbad zur Trockne eingedampft. Danach wurden noch zweimal je 10ccm Wasser zugegeben und wieder eingedampft. Das zurückgebliebene β -Amino-hydratropasäure-hydrobromid wurde in absol. Alkohol gelöst und durch Zugabe von 100ccm Essigester wieder ausgefällt. Ausb. 2.2 g (89% d. Th.), Schmp. 236° .

$C_9H_{11}O_2N \cdot HBr$ (246.1) Ber. C 43.92 H 4.91 N 5.69 Gef. C 44.23 H 4.98 N 5.39

15. β -Benzoylamino- α -benzyl-propionsäure: 3.81 g (0.01 Mol) Benzoylaminomethyl-benzyl-malonsäure-diäthylester wurden mit 10ccm konz. Bromwasserstoffsäure 2 Stdn. gekocht. Die β -Benzoylamino- α -benzyl-propionsäure wurde nach dem Erkalten abfiltriert, mit Wasser ausgewaschen und aus verd. Alkohol umkristallisiert. Ausb. 2.3 g (82% d. Th.), Schmp. 187° .

$C_{17}H_{17}O_3N$ (283.3) Ber. C 72.06 H 6.05 N 4.94 Gef. C 72.16 H 5.77 N 5.11

16. β -Amino- α -benzyl-propionsäure-hydrobromid: 7.62 g (0.02 Mol) Benzoylaminomethyl-benzyl-malonsäure-diäthylester wurden mit 15ccm konz. Bromwasserstoffsäure zum Sieden erhitzt. Nach $1\frac{1}{2}$ Stdn. kristallisierte die organische Schicht, nach 2 Stdn. begann Benzoesäure sich im Rückflußkühler abzuscheiden, nach 7 Stdn. war alles gelöst. Es wurde noch 2 weitere Stdn. gekocht, nach dem Erkalten abfiltriert und mit Wasser nachgewaschen. Der feste Rückstand wurde mit Äther ausgewaschen, dabei blieben 0.9 g (16% d. Th.) β -Benzoylamino- α -benzyl-propionsäure vom Schmp. $184-186^\circ$ zurück. Das wäßr. Filtrat wurde auf dem Wasserbad zur Trockne eingedampft, 2mal mit je 10ccm Wasser versetzt und wieder eingedampft. Der Rückstand wurde in Aceton gelöst und mit 100ccm Essigester versetzt. Das β -Amino- α -benzyl-propionsäure-hydrobromid kristallisierte nach Anreiben aus. Ausb. 4.2 g (80% d. Th.), Schmp. $153-154^\circ$.

$C_{10}H_{13}O_2N \cdot HBr$ (260.1) Ber. C 46.17 H 5.42 N 5.38 Br 30.72
Gef. C 46.22 H 5.64 N 5.15 Br 31.12

17. *β -Benzoylamino-isobuttersäure*: 3.1 g (0.01 Mol) *Benzoylamino-methyl-methyl-malonsäure-diäthylester* wurden mit 10ccm konz. Bromwasserstoffsäure 1½ Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit 30ccm Wasser verdünnt, von etwas auskristallisierter Benzoesäure abfiltriert und das Filtrat mehrmals mit Essigester ausgeschüttelt. Der Essigester wurde i. Vak. abgedampft, der Rückstand mit wenig Äther verrieben und abgesaugt. Ausb. 1.2 g (58 % d. Th.). Zur Analyse wurde aus Benzol umkristallisiert, Schmp. 103°.

$C_{11}H_{13}O_3N$ (207.2) Ber. C 63.75 H 6.32 N 6.76 Gef. C 64.00 H 6.20 N 6.60

18. *β -Amino-isobuttersäure-hydrobromid*: 6.15 g (0.02 Mol) *Benzoylamino-methyl-methyl-malonsäure-diäthylester* wurden mit 15ccm konz. Bromwasserstoffsäure versetzt. Die Substanz verflüssigte sich und ging beim Erwärmen in Lösung. Es wurde 8 Stdn. gekocht, nach dem Erkalten die auskristallisierte Benzoesäure abgesaugt und mit Wasser nachgewaschen. Das Filtrat wurde auf dem Wasserbad zur Trockne eingedampft, zweimal mit je 10ccm Wasser versetzt und wieder eingedampft. Das *β -Amino-isobuttersäure-hydrobromid* hinterblieb als Öl und erstarrte nach Anreiben. Es wurde in wenig absol. Alkohol gelöst und durch Zugabe von 120ccm Essigester wieder ausgefällt. Ausb. 2.9 g (78 % d. Th.), Schmp. 106°.

$C_4H_9O_2N \cdot HBr$ (184.0) Ber. C 26.10 H 5.48 N 7.61 Br 43.42
Gef. C 25.66 H 5.61 N 7.50 Br 44.10

HEINRICH HELLMANN und KARL SEEGMÜLLER

FORMALDEHYD-CYANESSIGESTER-KONDENSATIONSPRODUKTE

Aus dem Chemischen Institut der Universität Tübingen

(Eingegangen am 11. April 1957)

Der Verlauf der Kondensationen von Formaldehyd und Cyanessigestern in Gegenwart von Aminen ist abhängig von Art und Menge des Amins: Unter der Wirkung katalytischer Mengen von sek. Aminen entstehen fast ausschließlich Poly-[α -cyan-acrylester], von tert. Aminen dagegen vorzugsweise Methylen-bis-cyanessigester (α, α' -Dicyan-glutarsäureester). In Gegenwart äquimolekularer Mengen von sek. Aminen werden neben polymeren Produkten in beträchtlichem Maße Methylen-bis-[dialkylaminomethyl-cyanessigester] gebildet. Die normalen Mannich-Basen werden nur aus monosubstituierten Cyanessigestern erhalten, nicht dagegen aus unsubstituierten.

Die Mannich-Reaktion, welche im allgemeinen als Aminomethylierung „H-acider“ Verbindungen definiert wird, hat in neuerer Zeit eine intensive Bearbeitung erfahren, vor allem deswegen, weil ihre Produkte, die sog. „Mannich-Basen“, sich vielfach vorzüglich als leicht kondensierbare Substanzen in der Synthese bewährt haben. Angesichts dieser Tatsache ist es verwunderlich, daß das Verhalten der methylenaktiven Carbonsäuren wie Malonsäure, Acetessigsäure, Cyanessigsäure und ihrer Ester,