

Horst Böhme und Leonhard Häfner

Über Aminomethylierungsprodukte von Methantricarbonsäureestern und ihre weiteren Umsetzungen

Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Marburg/Lahn

(Eingegangen am 6. Juli 1965)

■
Methantricarbonsäureester liefern beim Erhitzen mit Alkalimetallen in höhersiedenden Äthern reine Alkalisalze, deren Umsetzung mit Acylamido- oder Diacylimido-methylchloriden zu acylierten 1-Amino-äthan-tricarbonsäure-(2.2.2)-estern (**2**, **12**) führt. Deren Reduktion mit Lithiumalanat liefert substituierte 2-Aminomethyl-allylalkohole (**11**, **13**), gesichert durch IR- und NMR-Spektren, Hydrierung sowie Synthese auf unabhängigem Weg. Am Beispiel der Phthalimidoverbindung **2** wird die Dieckmann-Spaltung mit Natriumalkoholat untersucht; auftretende Folgereaktionen werden geklärt. — 1-Hydroxy-äthan-tricarbonsäure-(2.2.2)-trimethylester (**17**) geben mit sekundären und primären Aminen die Mannich-Basen **16**, deren Darstellung aus α -halogenierten Aminen **15** und Natrium-methantricarbonsäureestern nur in Ausnahmefällen gelingt.

■
Acylamido- oder Diacylimido-methylchloride reagieren mit den Natriumsalzen von β -Dicarbonylverbindungen unter Bildung von Amidomethylierungsprodukten¹⁾. Ließen wir in Analogie dazu Phthalimido-methylchlorid auf Natrium-methantricarbonsäure-triäthylester in Äthanol einwirken, so erhielten wir an Stelle des erwarteten Substitutionsproduktes **2b** Phthalimidomethyl-malonester (**1b**); seine Bildung dürfte auf eine Dieckmann-Spaltung zurückgehen, die unter dem Einfluß von im Gleichgewicht vorliegendem Äthylat eintritt, wofür die gleichzeitige Isolierung von Diäthylcarbonat spricht. Aber auch analoge Umsetzungen mit Äther als Lösungsmittel und dem nach Scholl und Egerer²⁾ dargestellten Natriumsalz des Methantricarbonsäureesters brachten keine befriedigenden Ergebnisse, so daß wir die Reinheit des Salzes in Zweifel zogen. Tatsächlich entstanden bei dessen Zerlegung mit verd. Säure unter Eiskühlung neben Methantricarbonsäureester beträchtliche Mengen Malonester, ein Hinweis darauf, daß die Darstellung des Salzes — durch Eingießen einer methanol. Methylatlösung in die äther. Lösung des Esters — nicht zu einem reinen Produkt führt.

Backer und Lolkema³⁾ gewannen das Salz durch Erhitzen von Methantricarbonsäureester und Natrium in siedendem Toluol. Da diese Umsetzung recht langsam abläuft, haben wir versuchsweise andere Lösungsmittel herangezogen. Als geeignet erwiesen sich insbesondere solche Äther, deren Siedepunkte über dem Schmelzpunkt des Alkalimetalls liegen. So reagierte Methantricarbonsäureester sehr schnell mit

¹⁾ H. Böhme, R. Broese und F. Eiden, Chem. Ber. **92**, 1258 (1959); H. Böhme, R. Broese, A. Dick, F. Eiden und D. Schünemann, ebenda **92**, 1599 (1959).

²⁾ R. Scholl und W. Egerer, Liebigs Ann. Chem. **397**, 355 (1913).

³⁾ H. J. Backer und J. Lolkema, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **57**, 1234 (1938).

Natrium in siedendem Anisol, β,β -Dimethoxy-diäthyläther und Dioxan, während in Tetrahydrofuran oder Glykoldimethyläther nur mit Kalium die Salzbildung befriedigend schnell erfolgte. Mit den so leicht zugänglichen, reinen Alkalisalzen der Methantricarbonsäureester gelang nun die Amidomethylierung ohne Schwierigkeiten. Umsetzungen wurden beispielsweise in Dioxan vorgenommen mit Phthalimido-, mit Benzamino- sowie mit Trichloracetamino-methylchlorid⁴⁾ und lieferten die acylierten 1-Amino-äthan-tricarbonsäure-(2.2.2)-trimethyl- bzw. -triäthylester **2** bzw. **12**.

Daß 1-Phthalimido-äthan-tricarbonsäureester **2b** tatsächlich leicht einer Dieckmann-Spaltung unterliegt, ließ sich zeigen, wenn man seine Lösung in Äthanol mit geringen Mengen Natriumäthylatlösung erhitzte. In Abständen von 30 Min. wurde mittels Indikatorpapier geprüft, ob noch alkalische Reaktion herrschte und, falls nicht, erneut Alkohollösung zugefügt. Insgesamt wurde 20 Stdn. erhitzt und sodann aufgearbeitet, wobei Phthalimidomethyl-malonsäure-diäthylester (**1b**)⁵⁾ neben Diäthylcarbonat sowie Phthalimid (**5**) erhalten wurde, dessen Entstehung auf eine Amid-Eliminierung von **1** deutete.

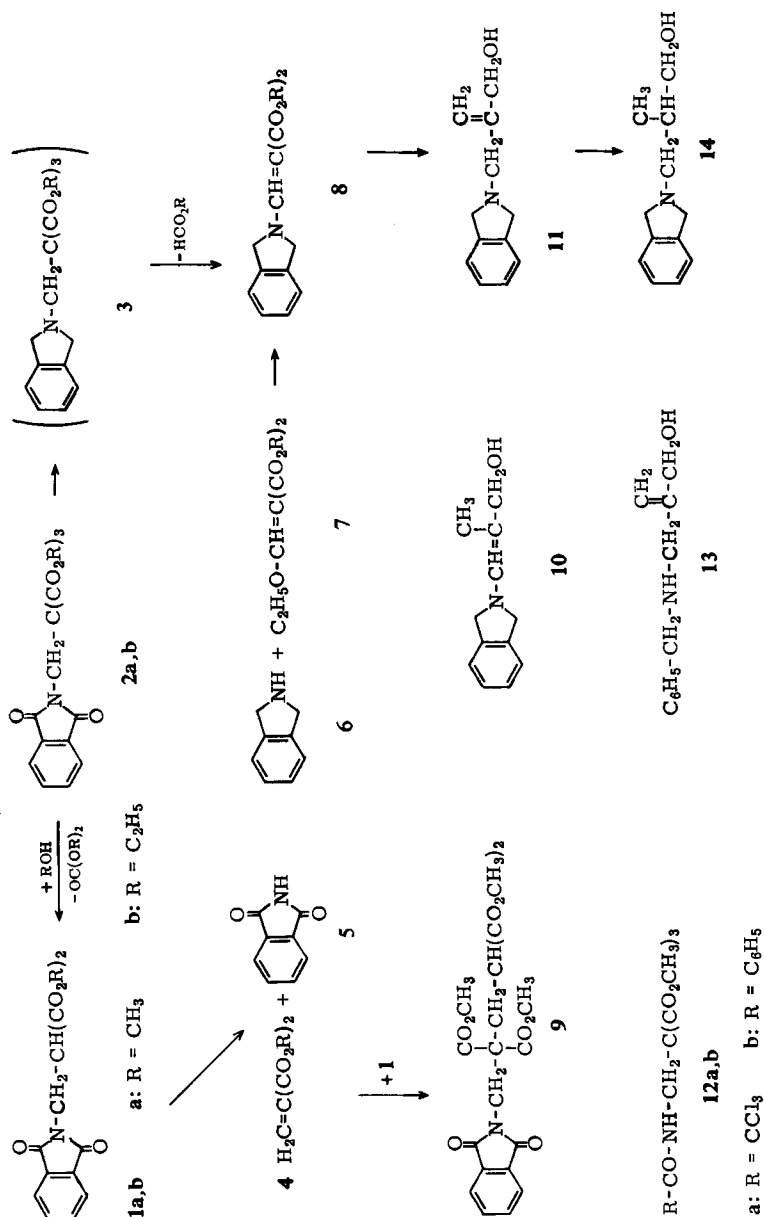
Einen ähnlichen, allerdings zu anderen Endprodukten führenden Reaktionsverlauf beobachteten wir bei der analogen Umsetzung des Trimethylesters **2a**. Auffallend war zunächst, daß kein Verbrauch des anfangs zugefügten Methylats wahrzunehmen war. Ließ man die Lösung gleichfalls nach 20stdg. Erhitzen abkühlen, so schieden sich farblose Nadeln ab. Die Mutterlauge lieferte beim Einengen im Destillat Dimethylcarbonat und im Rückstand neben Phthalimid (**5**) eine weitere Menge der anfangs isolierten, farblosen Nadeln. Nach Schmelzpunkt und sonstigen Eigenschaften handelte es sich hierbei nicht um Phthalimidomethyl-malonsäure-dimethylester (**1a**). Die Ergebnisse der Elementaranalyse deuteten vielmehr auf die Bruttoformel $C_{20}H_{21}NO_{10}$, die einer Methoxylbestimmung auf die Anwesenheit von vier Estergruppen. Die zu 68% d. Th. anfallende Substanz war nach diesen Befunden 1-Phthalimido-butan-tetracarbonsäure-(2.2.4.4)-tetramethylester (**9**), sekundär entstanden durch eine Michael-Addition von Phthalimidomethyl-malonester (**1**) an Methylenmalonester (**4**).

Amidomethylierungsprodukte von β -Diketonen haben sich durch Reduktion mit Lithiumalanat in γ -Amino-diole überführen lassen⁶⁾. Wir versuchten deshalb, aus den acylierten 1-Amino-äthan-tricarbonsäure-(2.2.2)-estern **2** bzw. **12a** zu Abkömmlingen von γ -Amino-triolen zu gelangen. An ihrer Stelle gewannen wir hingegen in bescheidenen Ausbeuten Produkte, deren aus der Elementaranalyse errechnete Bruttoformeln jeweils um die Gruppe CH_4O_2 ärmer waren als für die erwarteten Triole berechnet. Beide Verbindungen zeigen im IR-Spektrum eine Hydroxylbande bei 3175 bzw. 3279/cm, deren Lage auf eine starke Beanspruchung durch Wasserstoffbrückenbindung hindeutet, sowie eine Bande bei 1640 bzw. 1650/cm, die einer C=C-Doppelbindung zugeordnet werden kann. Für das Vorliegen einer solchen spricht auch, daß beide Substanzen bei der katalytischen Hydrierung mit Palladium/Tierkohle 1 Mol. Wasserstoff aufnahmen und in gesättigte Aminoalkohole (z. B. **14**) übergingen.

4) H. Böhme und F. Eiden, Arch. Pharmaz. **289**, 677 (1956).

5) Auf anderem Wege dargestellt von J. Elks, D. F. Elliot und B. A. Hems, J. chem. Soc. [London] **1944**, 626.

6) H. Böhme, R. Broese und G. Driesen, Arch. Pharmaz. **292**, 677 (1959).



Die durch Reduktion mit Lithiumalanat entstehenden Produkte sollten nach diesen Befunden Abkömmlinge von β -Amino-isobutenolen sein, für die jeweils zwei Formulierungen, beispielsweise **10** und **11**, möglich sind. Eine Entscheidung zu Gunsten von **11** erlaubte das NMR-Spektrum (Lösungsmittel Deuteriochloroform, als Standard Tetramethylsilan). Die aromatischen Protonen sind durch ein Singulett bei 2.81τ

charakterisiert. Ebenfalls Singulets geben die Protonen des Fünfringes (6.07 τ) sowie der Methylengruppen in Nachbarstellung zum Ringstickstoff und zur Hydroxylgruppe (6.58 τ bzw. 5.77 τ). Die Protonen des doppelt gebundenen Methylens zeigen ein verbreitertes Signal bei 4.94 τ . Die Integration führt (in der angegebenen Reihenfolge) zu einem Flächenverhältnis von 2:2:1:1:1, das in Übereinstimmung mit Formel **11** steht und zusammen mit dem fehlenden Methylgruppen-Signal eindeutig gegen **10** spricht.

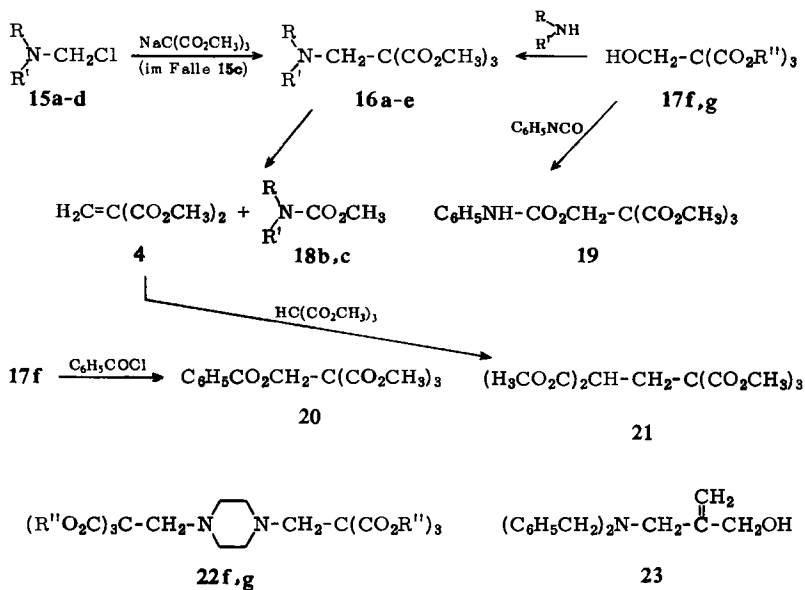
Die Bildung der substituierten β -Amino-isobutenole **11** bzw. **13** ist zu verstehen, wenn man neben der Reduktion der Carbonamidgruppen eine Abspaltung von Ameisensäureester unter Bildung eines substituierten Aminomethylen-malonesters (z. B. **8**) annimmt. In ähnlicher Weise, wie bei der Reduktion von Arylaminomethylen-malonestern bereits beschrieben⁷⁾, entstehen im weiteren Verlauf der Reduktion sodann die aminomethylierten Allylalkohole **11** bzw. **13**. In Übereinstimmung mit dieser Auffassung wurde das gleiche Produkt **11** bei der Reduktion von Isoindolinomethylen-malonester (**8**) mit Lithiumalanat gewonnen, der seinerseits durch Umsetzung von Isoindolin (**6**) mit Äthoxymethylen-malonester (**7**) zugänglich war.




α -Halogenierte Amine **15** eignen sich zur Aminomethylierung von β -Dicarbonylverbindungen⁸⁾. Versuchten wir analoge Reaktionen mit dem Natriumsalz des Methantricarbonsäure-trimethylesters durchzuführen, so gelang lediglich ausgehend von *N*-Chlormethyl-morpholin (**15c**) die Isolierung der gesuchten Mannich-Base **16c** und auch hier nur in einer Ausbeute von 40%; als Nebenprodukt wurde Morpholin-*N*-carbonsäure-methylester (**18c**) isoliert. Mit Chlormethyl-dimethyl-amin, Chlormethyl-diäthyl-amin und *N*-Chlormethyl-piperidin (**15b**) als Ausgangsmaterial waren die gesuchten Mannich-Basen hingegen nicht zu gewinnen. Um Aufschluß über die hier eintretenden Reaktionen zu erhalten, untersuchten wir die Einwirkung von **15b** auf Natrium-methantricarbonsäure-trimethylester in verschiedenen Lösungsmitteln und bei unterschiedlichen Temperaturen. Dabei wurde neben Piperidin-hydrochlorid, das offensichtlich durch Hydrolyse entstanden war, als niedrig siedende Flüssigkeit Piperidin-*N*-carbonsäure-methylester (**18b**) isoliert, ferner Methylen-malonsäure-dimethylester (**4**) (der nach der Destillation schnell polymerisierte) und als weiteres stickstoffreies Produkt farblose Kristalle, nach Elementaranalyse und Methoxylbestimmung Propan-pentacarbonsäure-(1.1.1.3.3)-pentamethylester (**21**).

Nach diesen Befunden dürfte in erster Phase 1-Piperidino-äthan-tricarbonsäure-(2.2.2)-trimethylester (**16b**) zwar entstehen, aber anschließend in **18b** und **4** zerfallen; letzteres geht seinerseits mit noch nicht umgesetztem Natriumsalz des Methantricarbonsäureesters eine Michael-Addition zu **21** ein. In einem Modellversuch ließ sich zeigen, daß aus Methantricarbonsäureester und **4** in Dioxanlösung bei Gegenwart von Piperidin tatsächlich **21** entsteht. Da aber andererseits Mannich-Basen von Methantricarbonsäureestern beschrieben wurden, wie das aus dem Triäthylester,

⁷⁾ R. L. Shivalkar und S. V. Sunthakar, J. Amer. chem. Soc. **82**, 718 (1960); W. F. Gannon und E. A. Steck, J. org. Chemistry **27**, 4137 (1962).

⁸⁾ H. Böhme, E. Mundlos und G. Keitzer, Chem. Ber. **91**, 656 (1958).



	R	R'
a		
b		
c		

	R	R'
d	C ₆ H ₅ -CH ₂	C ₆ H ₅ -CH ₂
e	H	C ₆ H ₅ -CH ₂
		R''
f		CH ₃
g		C ₂ H ₅

Piperazin und Formaldehyd entstehende zweifache Kondensationsprodukt **22g**⁹⁾, haben wir nach anderen Wegen zur Darstellung der bisher nicht bekannten einfachen Mannich-Basen gesucht. Es gelang uns, aus Methantricarbonsäureestern und Formaldehyd in wäßriger Lösung 1-Hydroxy-äthan-tricarbonsäure-(2.2.2)-ester (**17f, g**) zu gewinnen als farblose, nicht destillierbare, wenig beständige Öle; mit Benzoylchlorid in Äther bei Gegenwart von Pyridin entstanden aus **17f** farblose Kristalle der Benzoyloxyverbindung **20** und mit Phenylisocyanat der kristalline Carbanilsäureester **19**. Wurde die Hydroxyverbindung **17f** in benzol. Lösung mit sekundären Aminen versetzt, so trat bereits nach kurzer Zeit bei Raumtemperatur Kondensation ein, erkennbar an sich ausscheidendem Wasser. So ließen sich außer der Mannich-Base **16c** des Morpholins auch die des Piperidins **16b**, des Pyrrolidins **16a**, des Dibenzylamins **16d** und des Benzylamins **16e** gewinnen, die teilweise recht instabil und nicht unzersetzt destillierbar, in Form der Hydrochloride aber beständig und in reiner Form isolierbar sind. Mit Piperazin entstand der dem bereits bekannten Äthylester

⁹⁾ H. Hellmann und K. Seegmüller, Chem. Ber. 90, 1363 (1957). Ferner ist ein Abkömmling des 2-Acetamino-4-methyl-thiazols beschrieben; T. Okuda und S. Ogawa, J. pharmac. Soc. Japan 77, 445 (1957), C. 1963, 21541.

22g⁹⁾ analoge Methylester **22f**. 1-Dibenzylamino-äthan-tricarbonsäure-(2.2.2)-ester **16d** ließ sich schließlich in Analogie zu den Acylamido-Verbindungen **2** und **12** mit Lithiumalanat zum aminomethylierten Allylkohol **23** reduzieren.

Den *Farbwerken Hoechst AG* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* danken wir für die Förderung unserer Arbeiten, den *Chemischen Werken Hüls AG* für die Überlassung von Chemikalien.

Beschreibung der Versuche

Natrium-methantricarbonsäure-trimethylester: 9.2 g *Natrium* in kleinen Stücken erhitzte man unter 100 ccm absol. Dioxan unter Rühren zum Rückfluß und ließ 80 g *Methantricarbonsäure-trimethylester* in 100 ccm Dioxan zutropfen. Unter Wasserstoffentwicklung begann sich nach kurzer Zeit das Natriumsalz abzuscheiden. Nach beendeter Zugabe erhitzte man noch 2 Stdn. weiter, ließ sodann erkalten, saugte das *Natriumsalz* ab, wusch mit Äther und trocknete. Ausb. 85 g (100%).

$\text{Na}[\text{C}_7\text{H}_9\text{O}_6$ (212.1) Ber. Na 10.84 Gef. Na 10.78

Analog wurde unter Tetrahydrofuran das *Kaliumsalz* dargestellt.

$\text{K}[\text{C}_7\text{H}_9\text{O}_6$ (228.2) Ber. K 17.13 Gef. K 17.25

1-Phthalimido-äthan-tricarbonsäure-(2.2.2)-trimethylester (2a): Zur Suspension von 10.6 g *Natrium-methantricarbonsäure-trimethylester* in 40 ccm Dioxan ließ man unter Rühren 9.8 g *Phthalimido-methylchlorid*¹⁾ in 40 ccm Dioxan tropfen. Die schwach exotherme Reaktion wurde durch mehrstdg. Erhitzen (Rühren und Rückfluß) zu Ende geführt. Nach dem Erkalten filtrierte man, engte i. Vak. ein und kristallisierte zurückbleibende Kristalle von **2a** aus Methanol um. Schmp. 162°, Ausb. 14.0 g (80%).

$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_8$ (349.3) Ber. C 55.01 H 4.32 N 4.01 Gef. C 54.84 H 4.33 N 3.97

Der *Triäthylester 2b* wurde analog gewonnen, Schmp. 74–75° (aus Äthanol), Ausb. 49%.

$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_8$ (391.4) Ber. C 58.30 H 5.41 N 3.58 Gef. C 58.47 H 5.46 N 3.87

1-Phthalimido-äthan-dicarbonsäure-(2.2)-diäthylester (1b): Zu 3.9 g **2b** in 30 ccm Äthanol gab man 15 Tropfen einer Lösung von 0.5 g *Natrium* in 20 ccm Äthanol und erhitzte unter Rückfluß sowie Ausschluß von CO_2 zum Sieden. In $\frac{1}{2}$ stdg. Abständen wurde die Reaktion der Lösung durch Tüpfeln auf Indikator-Papier kontrolliert und gegebenenfalls durch Zugabe von weiteren 10–15 Tropfen Äthylatlösung wieder auf pH 8–9 gebracht. Nach etwa 6 Stdn. blieb die Lösung alkalisch. Die insgesamt 20 Stdn. erhitzte Lösung wurde eingengt. Im Destillat war *Diäthylcarbonat* durch seinen charakteristischen Geruch und seine Reaktion mit Barytwasser nachweisbar. Aus dem öligen Rückstand ließ sich durch Aufnehmen in Benzol *Phthalimid* abtrennen; durch erneutes Einengen, Aufnehmen in Äthanol, vorsichtiges Ansäuern mit verd. Salzsäure und Zugabe von Wasser erhielt man 0.5 g (16%) **1b**. Farblose Prismen, Schmp. 91–92° (aus Äthanol)⁵⁾.

$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_6$ (319.3) Ber. C 60.18 H 5.37 N 4.39 2 OC_2H_5 28.22

Gef. C 60.28 H 5.38 N 4.33 OC_2H_5 28.19

1-Phthalimido-butan-tetracarbonsäure-(2.2.4.4)-tetramethylester (9): Zu 3.5 g **2a** in 30 ccm Methanol gab man 15 Tropfen einer Lösung von 0.5 g *Natrium* in 20 ccm Methanol und erhitzte 20 Stdn. unter Rückfluß und CO_2 -Ausschluß. Beim Abkühlen der unverändert alkalisch reagierenden Lösung schied sich **9** in farblosen Kristallen vom Schmp. 152° ab. Das Filtrat wurde eingengt, wobei *Dimethylcarbonat* durch Geruch und Umsetzung mit Barytwasser im

Destillat nachzuweisen war. Der Rückstand wurde durch Lösen in Benzol von *Phthalimid* befreit und lieferte beim Einengen weitere Nadeln von **9**, Schmp. 152–153° (aus Methanol), Ausb. 1.5 g (68%).

$C_{20}H_{21}NO_{10}$ (435.4) Ber. C 55.17 H 4.87 N 3.22 4 CH_3O 28.51
Gef. C 55.26 H 4.88 N 3.35 CH_3O 28.70

Isoindolinomethylen-malonsäure-diäthylester (8b): 11.9 g *Isoindolin (6)* und 21.6 g *Äthoxy-methylen-malonsäure-diäthylester (7)* reagierten beim Zusammengeben unter starker Wärmetönung und wurden anschließend noch 1 Stde. auf dem Wasserbad erhitzt. Die beim Abkühlen entstandene Kristallmasse lieferte aus verd. Äthanol hell gelb-grüne Kristalle, Schmp. 92 bis 93°, Ausb. 25.5 g (88%).

$C_{16}H_{19}NO_4$ (289.3) Ber. C 66.42 H 6.62 N 4.84 Gef. C 66.29 H 6.44 N 4.80

3-Isoindolino-2-methylen-propanol-(1) (11)

1. 3.0 g *Lithiumalanat*, in 150 ccm absol. Äther suspendiert, erhitzte man unter Feuchtigkeitsausschluß zum Rückfluß, gab 3.5 g **2a** zu und beließ 12 Stdn. im Sieden. Der braunrot gefärbten, mit Eis/Kochsalz abgekühlten Lösung ließ man 7 ccm Wasser zutropfen. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wurden die Metallhydroxide abfiltriert, die Ätherlösung i. Vak. eingedampft und der braunrote Rückstand bei 10^{-2} Torr/80° destilliert. Beim Abkühlen erstarrte das Destillat. Durch anschließende Sublimation bei 11 Torr wurden 0.35 g (18%) **11** erhalten, farblose Kristalle vom Schmp. 89–91°, die sich an der Luft bald rot färbten.

$C_{12}H_{15}NO$ (189.3) Ber. C 76.13 H 7.99 N 7.40 Gef. C 75.95 H 7.93 N 7.37

82.22, 48.70, 105.81 mg Substanz verbrauchten 4.34, 2.56, 5.58 ccm *n*/10 HCl (Methylrot); ber. 4.35, 2.57, 5.59 ccm.

Durch Einleiten von *Chlorwasserstoff* in die äther. Lösung von **11** wurde das farblose, hygroskopische *Hydrochlorid* vom Schmp. 128–129° erhalten.

$C_{12}H_{16}NO_1Cl$ (225.7) Ber. Cl 15.71 Gef. Cl 15.34

2. 11.5 g **8b** in 100 ccm absol. Äther wurden zu der Suspension von 5.0 g *Lithiumalanat* in 50 ccm Äther getropft und anschließend 20 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde durch Zutropfen der berechneten Menge Wasser hydrolysiert, der Hydroxid-Niederschlag abfiltriert und die Lösung eingeengt. Das sich schnell braun färbende, ölige Rohprodukt wurde bei 10^{-2} Torr/Luftbad 90–100° destilliert und in der Vorlage kristallisierendes **11** bei 11 Torr sublimiert. Schmp. 90–91°, durch Misch-Schmp. und IR-Spektrum wurde die Identität mit auf dem ersten Wege gewonnenem **11** sichergestellt. Ausb. 3.7 g (49%).

3-Isoindolino-2-methyl-propanol-(1) (14): 3.0 g **11**, in 50 ccm Methanol gelöst, wurden bei Raumtemperatur mit Palladium/Tierkohle hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde die dunkelrot gefärbte Lösung eingeengt und der Rückstand bei 10^{-2} Torr/Luftbad 80–90° destilliert. Das bald kristallisierende, zunächst farblose Öl lieferte nach Sublimation bei 11 Torr 0.8 g (26%) farblose Kristalle von **14**, Schmp. 63–68°, die sich an der Luft rot färbten.

$C_{12}H_{17}NO$ (191.3) Ber. C 75.35 H 8.96 N 7.32 Gef. C 75.58 H 8.78 N 7.15

1-Trichloracetamino-äthan-tricarbonsäure-(2.2.2)-trimethylester (12a): Aus 10.6 g *Natrium-methantricarbonsäure-trimethylester* und 11.0 g *Trichloracetamino-methylchlorid*⁴⁾ in 70 ccm Dioxan wurden, wie bei **2** beschrieben, 11.0 g (60%) **12a** erhalten, die bei 10^{-2} Torr/Luftbad 100–102° destillierten. Schmp. 54° (aus Methanol).

$C_{10}H_{12}Cl_3NO_7$ (364.6) Ber. C 32.94 H 3.31 Cl 29.18 N 3.84
Gef. C 33.02 H 3.54 Cl 29.36 N 3.99

1-Benzamino-äthan-tricarbonsäure-(2.2.2)-trimethylester (12b): Aus 14.4 g *Natrium-methantricarbonsäure-trimethylester* und 11.5 g *Benzamino-methylchlorid*¹⁾ in 100 ccm Dioxan wurden, wie bei **2** beschrieben, 15.8 g (72%) **12b** als farblose Kristalle vom Schmp. 84° (aus Chloroform) erhalten.

$C_{15}H_{17}NO_7$ (323.3) Ber. C 55.72 H 5.30 N 4.33 Gef. C 55.48 H 5.45 N 4.46

3-Benzylamino-2-methylen-propanol-(1) (13): Aus 3.3 g **12b** und 3.0 g *Lithiumalanat* unter 100 ccm absol. Äther erhielt man, wie bei **11** beschrieben, 0.5 g (28%) **13** als farbloses, bei 10^{-2} Torr/Luftbad 70–80° destillierendes Öl, n_D^{20} 1.5402.

$C_{11}H_{15}NO$ (177.2) Ber. C 74.54 H 8.53 N 7.90 Gef. C 73.90 H 8.87 N 7.71

Durch Einleiten von *Chlorwasserstoff* in die äther. Lösung von **13** wurde das *Hydrochlorid* erhalten. Farblose, hygroskopische Blättchen, Schmp. 74–76°.

$C_{11}H_{16}NO]Cl$ (213.7) Ber. Cl 16.59 Gef. Cl 16.32

1-Hydroxy-äthan-tricarbonsäure-(2.2.2)-trimethylester (17f): 38.0 g *Methantricarbonsäure-trimethylester* lösten sich beim Schütteln mit 16.0 g 38-proz. *Formaldehyd*-Lösung, 30 ccm Wasser und einer geringen Menge Kaliumcarbonat bei Raumtemperatur. Nach 12 Stdn. wurde mit Natriumchlorid gesättigt, das sich abscheidende Öl in Äther aufgenommen, über Natriumsulfat getrocknet, i. Vak. eingengt und der Rückstand bei 10^{-2} Torr/30–40° von flüchtigen Anteilen befreit. Farbloses Öl, das bei längerem Aufbewahren unter Formaldehyd-abgabe zerfällt, n_D^{20} 1.4468, Ausb. 42.0 g (95%).

$C_8H_{12}O_7$ (220.2) Ber. C 43.63 H 5.49 Gef. C 43.64 H 5.48

8.8 g **17f** wurden unter Zugabe von 6.3 g Pyridin in 30 ccm absol. Äther gelöst und unter Rühren sowie Feuchtigkeitsausschluß 5.6 g *Benzoylchlorid* in 20 ccm Äther zugetropft. Die Reaktion wurde durch 3stdg. Rühren bei 30–40° beendet. Nach Abkühlen wurde ausgeschiedenes Pyridiniumchlorid abfiltriert, die äther. Lösung unter Eiskühlung mit Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und über Calciumchlorid getrocknet. Der nach dem Einengen hinterbleibende Rückstand kristallisierte beim Anreiben. Farblose Kristalle von *1-Benzoyloxy-äthan-tricarbonsäure-(2.2.2)-trimethylester (20)*, Schmp. 89–90° (aus Methanol), Ausb. 4.4 g (34%).

$C_{15}H_{16}O_8$ (324.3) Ber. C 55.55 H 4.97 Gef. C 55.48 H 4.91

4.4 g **17f**, in 50 ccm absol. Äther gelöst, blieben nach Zusatz von 2.4 g *Phenylisocyanat* und 0.5 ccm Pyridin 2 Tage bei Raumtemperatur stehen. Abgeschiedener Diphenylharnstoff wurde abfiltriert und i. Vak. eingengt. Der Rückstand kristallisierte im Verlauf einiger Tage. Nach Aufstreichen auf Ton wurde aus Methanol umkristallisiert. Farblose Kristalle von *Carbanilsäure-[2.2.2-tris-methoxycarbonyl-äthylester] (19)*, Schmp. 116–117°, Ausb. 1.1 g (16%).

$C_{15}H_{17}NO_8$ (339.3) Ber. C 53.09 H 5.05 N 4.13 Gef. C 52.95 H 4.91 N 4.15

1-Hydroxy-äthan-tricarbonsäure-(2.2.2)-triäthylester (17g) wurde, ausgehend von *Methantricarbonsäure-triäthylester*, analog **17f** dargestellt. Farbloses Öl, n_D^{20} 1.4380.

$C_{11}H_{18}O_7$ (262.3) Ber. C 50.37 H 6.92 Gef. C 50.24 H 6.84

1-Morpholino-äthan-tricarbonsäure-(2.2.2)-trimethylester (16c)

1. Aus 10.2 g *Bis-morpholino-methan* durch Spaltung mit 4.8 g *Acetylchlorid* in Äther gewonnenes *N-Chlormethyl-morpholin*¹⁰⁾ wurde in 50 ccm absol. Dimethylformamid suspendiert und unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß 10.6 g *Natrium-methantricarbonsäure-*

¹⁰⁾ H. Böhme und K. Hartke, Chem. Ber. **93**, 1305 (1960).

trimethylester in 50 ccm Dimethylformamid zugetropft. Das Gemisch wurde noch 5 Stdn. bei 70° gerührt, sodann abgekühlt, filtriert und bei 11 Torr eingengt. Der Rückstand von **16c** wurde in wenig Benzol gelöst, über eine Säule von Aluminiumoxid („Woelm, neutral“) filtriert, erneut eingengt und bei 10⁻² Torr/Luftbad 95° destilliert. Farbloses Öl, n_D^{20} 1.4660, Ausb. 5.8 g (40%).

$C_{12}H_{19}NO_7$ (289.3) Ber. C 49.82 H 6.62 N 4.84 Gef. C 49.78 H 6.67 N 4.56

Als Nebenprodukt wurden 1.3 g (18%) *Morpholin-N-carbonsäure-methylester* (**18c**)¹¹⁾ vom Sdp.₉ 82°, n_D^{20} 1.4634, erhalten und durch das IR-Spektrum identifiziert (Urethanbande bei 1710/cm).

2. 5.5 g **17f**, in 50 ccm absol. Benzol gelöst, und 2.2 g *Morpholin* reagierten beim Umschütteln unter leichter Erwärmung und Trübung. Sich bildendes Wasser wurde azeotrop mit Benzol abdestilliert, die klare Benzollösung i. Vak. eingengt und hinterbleibendes **16c** bei 10⁻² Torr/Luftbad 95–97° destilliert. n_D^{21} 1.4670, Ausb. 6.5 g (90%).

$C_{12}H_{19}NO_7$ (289.3) Ber. N 4.84 Gef. N 4.49

Nach dem IR-Spektrum waren die auf beiden Wegen erhaltenen Substanzen identisch.

1-Pyrrolidino-äthan-tricarbonsäure-(2.2.2)-trimethylester (**16a**) wurde entsprechend aus 4.4 g **17f** und 1.4 g *Pyrrolidin* als farbloses Öl, Sdp._{0.05} 85°, n_D^{21} 1.4636, gewonnen, Ausb. 4.5 g (83%).

$C_{12}H_{19}NO_6$ (273.3) Ber. C 52.74 H 7.01 N 5.12 Gef. C 52.51 H 7.06 N 5.39

1-Dibenzylamino-äthan-tricarbonsäure-(2.2.2)-trimethylester (**16d**) gewann man analog, ausgehend von 4.4 g **17f** und 4.0 g *Dibenzylamin*. Farblose Kristalle, Schmp. 97–99° (aus Methanol), Ausb. 5.8 g (72%).

$C_{22}H_{25}NO_6$ (399.4) Ber. C 66.15 H 6.31 N 3.51 Gef. C 66.19 H 6.39 N 3.57

1.4-Bis-[2.2.2-tris-methoxycarbonyl-äthyl]-piperazin (**22f**): Aus 4.4 g **17f** und 0.86 g *Piperazin*, farblose Nadeln, Schmp. 126–128° (aus Methanol), Ausb. 4.2 g (86%).

$C_{20}H_{30}N_2O_{12}$ (490.5) Ber. C 48.97 H 6.16 N 5.71 Gef. C 49.12 H 6.13 N 5.68

4.4 g **17f** in 50 ccm Benzol und 1.7 g *Piperidin* reagierten gleichfalls unter Trübung. Abgeschiedenes Wasser wurde durch Zugabe von getrocknetem Natriumsulfat gebunden und die Lösung nach 12stdg. Belassen bei Raumtemperatur i. Vak. eingengt. Der nicht unzersetzt destillierbare Rückstand von *1-Piperidino-äthan-tricarbonsäure-(2.2.2)-trimethylester* (**16b**) wurde bei 10⁻² Torr/Luftbad 30–40° von flüchtigen Anteilen befreit, n_D^{19} 1.4745,

$C_{13}H_{21}NO_6$ (287.3) Ber. N 4.87 Gef. N 4.93

sodann in 100 ccm absol. Äther gelöst und durch Einleiten von *Chlorwasserstoff* ins *Hydrochlorid* übergeführt. Farblose, hygroskopische Nadeln, Schmp. 113–114° (aus Äthanol/Äther), Ausb. 5.5 g (85%).

$C_{13}H_{22}NO_6Cl$ (323.8) Ber. C 48.22 H 6.85 Cl 10.95 N 4.32
Gef. C 47.70 H 7.05 Cl 11.22 N 4.52

3-Dibenzylamino-2-methylen-propanol-(1) (**23**) wurde aus 8.0 g **16d** und 3.0 g *Lithiumalanat* unter 150 ccm absol. Äther dargestellt, wie bei **11** beschrieben. Nach einem Vorlauf von *Dibenzylamin* (10⁻² Torr/Luftbad 80–90°) erhielt man 1.4 g (26%) **23** als farbloses, bei 10⁻² Torr/Luftbad 110–115° destillierendes, zähflüssiges Öl, n_D^{22} 1.5632.

$C_{18}H_{21}NO$ (267.4) Ber. C 80.85 H 7.92 N 5.24 Gef. C 80.29 H 8.11 N 5.52

¹¹⁾ L. Médard, Bull. Soc. chim. France [5] 3, 1343 (1936); W. G. Nemets und I. P. Kurlina, Arb. Leningrader chem.-technol. Rote Fahne Inst. Leningrader Rates 10, 3 (1941), C. 1941, II, 2088.

1-Benzylamino-äthan-tricarbonsäure-(2.2.2)-trimethylester (16e) wurde analog 16b aus 2.2 g 17f und 1.1 g Benzylamin als farbloses, nicht unzersetzt destillierbares Öl (n_D^{25} 1.5004) gewonnen und ins Hydrochlorid übergeführt. Farblose Kristalle, Schmp. 126–127° (aus Äthanol/Äther), Ausb. 2.8 g (81%).

$C_{15}H_{20}NO_6Cl$ (345.8) Ber. C 52.10 H 5.83 Cl 10.25 N 4.06
Gef. C 52.46 H 5.83 Cl 10.93 N 4.14

Umsetzung von N-Chlormethyl-piperidin und Natrium-methantricarbonsäure-trimethylester: Aus 10.0 g Bis-piperidino-methan durch Spaltung mit 4.8 g Acetylchlorid in Äther erhaltenes N-Chlormethyl-piperidin (15b)¹⁰ und 10.6 g Natrium-methantricarbonsäure-trimethylester wurden, suspendiert in 100 ccm absol. Tetrahydrofuran, unter Rühren 15 Std. zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde filtriert und i. Vak. eingeengt. Aus dem öligen Rückstand schieden sich geringe Mengen Piperidin-hydrochlorid ab, die abfiltriert wurden. Bei der anschließenden Destillation gingen zunächst bei 10⁻² Torr/36–41° 3.0 g (21%) Piperidin-N-carbonsäure-methylester (18b) über.

$C_7H_{13}NO_2$ (143.2) Ber. C 58.72 H 9.56 N 9.78 Gef. C 58.34 H 9.50 N 10.68

Die Identität wurde durch Vergleich der IR-Spektren mit authent. Material¹²) erbracht (Urethanbande bei 1710/cm).

Man erhitzte nicht höher, sondern löste anschließend in 250 ccm Äther und schied durch Einleiten von Chlorwasserstoff Hydrochloride stickstoffhaltiger Produkte ab, aus denen die Isolierung einheitlicher Substanzen nicht gelang. Das äther. Filtrat lieferte nach dem Einengen bei 11 Torr als Rückstand ein hellgelbes, viskoses Öl, das, bei 10⁻² Torr/Luftbad 105–110° destilliert, in der Vorlage erstarrte. Farblose Kristalle von Propan-pentacarbon-säure-(1.1.1.3.3)-pentamethylester (21), Schmp. 57–58° (aus Benzol/Ligroin), Ausb. 2.2 g (27%).

$C_{13}H_{18}O_{10}$ (334.3) Ber. C 46.71 H 5.43 5 CH₃O 46.41 Gef. C 46.91 H 5.50 CH₃O 46.19
449.1 mg Substanz verbrauchten 13.50 ccm n/2 äthanol. KOH (Phenolphthalein); ber. 13.44 ccm.

21 entstand auch, wenn 4.5 g Methylen-malonsäure-dimethylester (4) in 50 ccm Dioxan destilliert und nach Zugabe von 6.0 g Methantricarbonsäure-trimethylester sowie 0.5 ccm Piperidin einige Wochen bei Raumtemperatur stehengelassen wurden. Nach Einengen i. Vak. wurde durch Zugabe von Äther polymerisierter Methylen-malonester abgeschieden. Die äther. Lösung engte man i. Vak. ein und kristallisierte die aus dem Rückstand nach längerer Zeit abgeschiedenen Kristalle von 21 nach dem Aufstreichen auf Ton aus Benzol/Ligroin um. Schmp. 58°, Ausb. 1.5 g (14%). Die Identität der auf beiden Wegen erhaltenen Verbindungen wurde durch Misch-Schmp. und IR-Spektrum gesichert.

¹²) C. Schotten, Ber. dtsch. chem. Ges. 16, 643 (1883).