

17. *β-Benzoylamino-isobuttersäure*: 3.1 g (0.01 Mol) *Benzoylaminomethyl-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. 1.2g (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*: 6.15g (0.02 Mol) *Benzoylaminomethyl-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. 2.9g (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

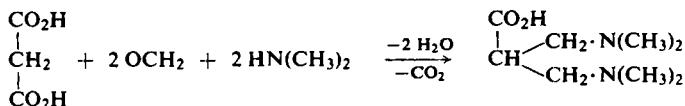
(Eingegangen am 11. April 1957)

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-[ $\alpha$ -cyan-acrylester], von tert. Aminen dagegen vorzugsweise Methylen-bis-cyanessigester ( $\alpha,\alpha'$ -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.

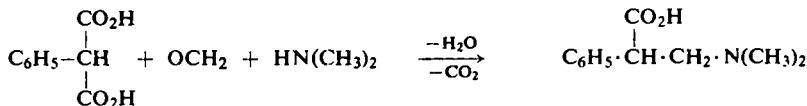
Die Mannich-Reaktion, welche im allgemeinen als Aminomethylierung „H-acider“ Verbindungen definiert wird, hat in neuerer Zeit eine intensive Bearbeitung erfahren, vor allem deswegen, weil ihre Produkte, die sog. „Mannich-Basen“, sich vielfach vorgezählt als leicht kondensierbare Substanzen in der Synthese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

welche als typische Vertreter der CH-aciden Verbindungen gelten können, noch nicht eingehender unter den Bedingungen der Mannich-Reaktion untersucht worden ist.

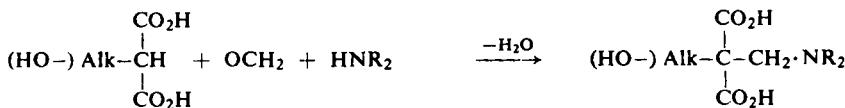
Mannich selbst hat sich mit Malonsäuren und ihren Halbestern sowie mit Acetessigsäuren in dieser Hinsicht beschäftigt und dabei ein recht verschiedenartiges Verhalten konstatiert. Er fand, daß unsubstituierte *Malonsäure* bei der Kondensation mit Formaldehyd und einfachen sek. Aminen eine zweifache Aminomethylierung unter gleichzeitiger Decarboxylierung erfährt<sup>1)</sup>,



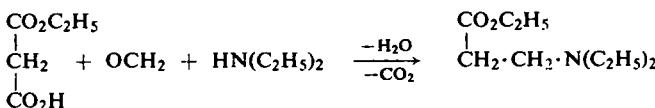
daß *Phenylmalonsäure* unter gleichzeitiger Decarboxylierung<sup>2)</sup> einfach aminomethyliert wird



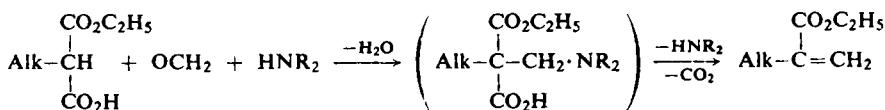
und daß nur die hydroxyl- und alkyl-substituierten Malonsäuren<sup>3)</sup> die zu erwartenden normalen Kondensationsprodukte ergeben,



welche beim Erhitzen unter Amin- und CO<sub>2</sub>-Abspaltung in Acrylsäuren übergehen. Auch *Malonsäure-halbester* wird unter Decarboxylierung einfach aminomethyliert<sup>4)</sup>,



während bei monosubstituierten Malonsäure-halbestern gar keine stickstoffhaltigen Kondensationsprodukte, sondern nur *Acrylester*<sup>4)</sup> gefaßt werden konnten.



Die Darstellung von Mannich-Basen aus unsubstituierten oder mono-alkyl- bzw. aryl-substituierten Malonsäure-diestern ist bisher noch nicht gelungen. Die nicht-

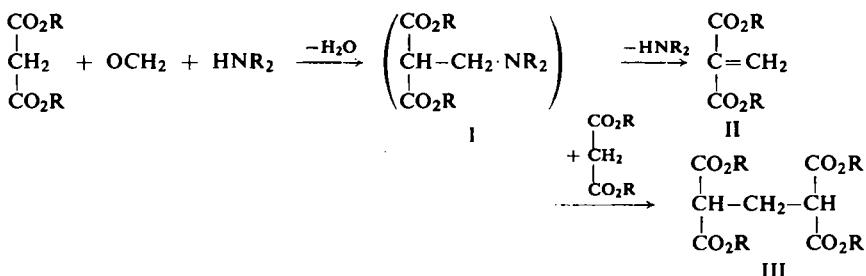
1) C. MANNICH und B. KATHER, Ber. dtsch. chem. Ges. **53**, 1368 [1920].

2) C. MANNICH und M. BAUROTH, Ber. dtsch. chem. Ges. **55**, 3504 [1922].

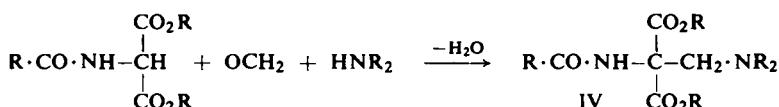
3) C. MANNICH und E. GANZ, Ber. dtsch. chem. Ges. **55**, 3486 [1922].

4) C. MANNICH und K. RITSERT, Ber. dtsch. chem. Ges. **57**, 1116 [1924].

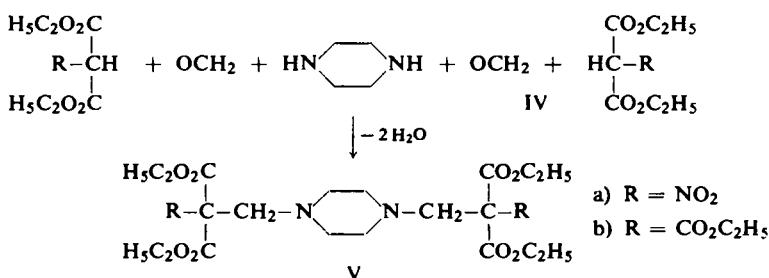
substituierten Ester gehen unter den Bedingungen dieser Kondensation in Methylen-mono-malonester (II) und Methylen-bis-malonester (III) über<sup>5)</sup>:



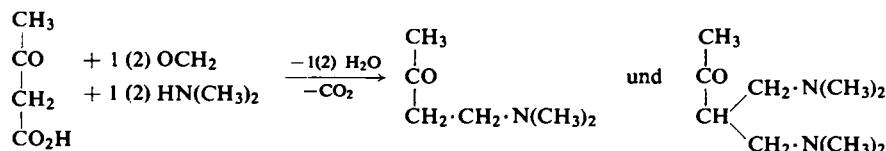
Die mono-alkyl- bzw. aryl-substituierten scheinen dagegen überhaupt nicht in Reaktion zu treten. Auffälligerweise kondensieren Acylaminomalonester ganz glatt mit Formaldehyd und sek. Aminen zu Esterbasen (IV)<sup>6,7)</sup>, welche mehrfach erfolgreich für Aminosäure-Synthesen eingesetzt werden konnten<sup>8)</sup>:



Wie jetzt festgestellt wurde, gehen auch Nitromalonester und Methantricarbon-säureester die Mannich-Reaktion ein, wenn man Piperazin als Aminkomponente verwendet:



Unsubstituierte *Acetessigsäure* verhält sich ähnlich wie die unsubstituierte Malonsäure; sie wird unter gleichzeitiger Decarboxylierung ein- und zweifach substituiert<sup>9)</sup>:



5) H. MEERWEIN und W. SCHÜRMANN, Liebigs Ann. Chem. 398, 215 [1913].

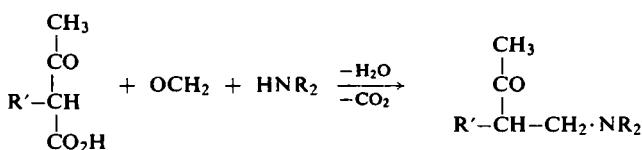
6) A. BUTENANDT und H. HELLMANN, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 284, 168 [1949].

7) H. HELLMANN und E. FOLZ, Chem. Ber. 89, 2000 [1956].

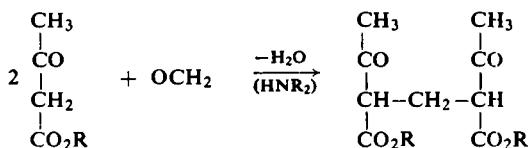
8) A. BUTENANDT, H. HELLMANN und E. RENZ, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 284, 175 [1949]; H. HELLMANN und Mitarbb., ebenda 287, 235 [1951]; Chem. Ber. 84, 901 [1951]; 86, 1346 [1953]; 88, 1944 [1955]; 89, 2000, 2433 [1956].

9) C. MANNICH und K. CURTAZ, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. 264, 741 [1926].

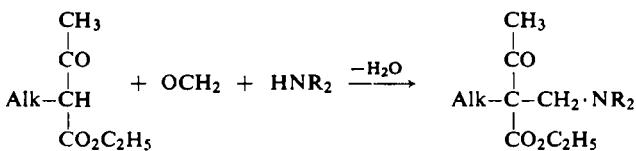
Die mono-alkyl-substituierten Acetessigsäuren liefern die monoalkylierten, decarboxylierten Produkte<sup>9,10)</sup>:



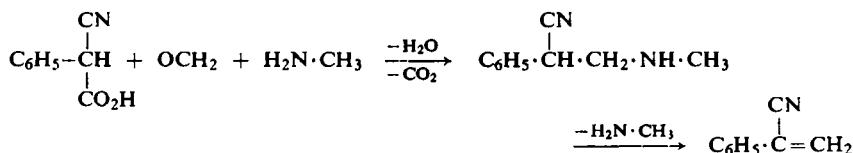
Von nichtsubstituierten Acetessigestern konnten bisher ebensowenig wie von den unsubstituierten Malonestern stickstoffhaltige Kondensationsprodukte gefaßt werden; an ihrer Stelle erhält man die Methylen-bis-acetessigester<sup>11)</sup>:



Im Gegensatz zu den Malonestern ist aber die Darstellung der normalen Mannich-Basen aus ihren monoalkyl-substituierten Vertretern gelungen; sie sind allerdings sehr instabil<sup>12)</sup>:



Die nichtsubstituierte *Cyanessigsäure* wurde von C. MANNICH und E. GANZ<sup>3)</sup> eingesetzt; es gelang ihnen aber nicht, ein definiertes Produkt zu isolieren. Von den substituierten Cyanessigsäuren wurde bisher nur ein Versuch mit Phenyl-cyanessigsäure<sup>13)</sup> beschrieben, bei welchem das decarboxylierte Kondensat und dessen Aminabspaltungsprodukt erhalten wurden:



Unsubstituierte Cyanessigester gehen mit Formaldehyd in Gegenwart von sek. Aminen Polykondensationen zu Poly-[ $\alpha$ -cyan-acrylestern] ein<sup>14)</sup>:

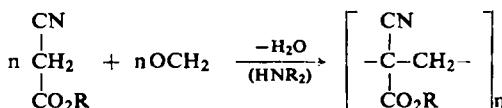
<sup>10)</sup> C. MANNICH und M. BAUROTH, Ber. dtsch. chem. Ges. **57**, 1108 [1924].

<sup>11)</sup> A. KNOEVENAGEL, Liebigs Ann. Chem. **281**, 94 [1894].

<sup>12)</sup> K. BODENDORF, K. J. KRÜGER und F. ZERNIAL, Liebigs Ann. Chem. **562**, 1 [1949].

<sup>13)</sup> A. W. D. AVISON und A. L. MORRISON, J. chem. Soc. [London] **1950**, 1474.

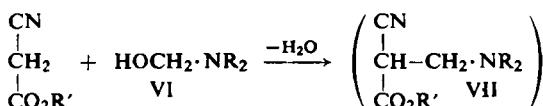
<sup>14)</sup> A. E. ARDIS (B. F. Goodrich Co.), Amer. Pat. 2 467 926; C. A. **43**, 6222c [1949]; F. B. JOYNER und G. F. HAWKINS (Eastman Kodak Co.), Amer. Pat. 2 721 858; C. A. **50**, 2204a [1956].



Sie verhalten sich also *nicht* wie die unsubstituierten Malonester und Acetessigester, welche die Methylen-bis-ester bilden. Die Methylen-bis-cyanessigester erhält man aber leicht, wenn man Cyanessigester mit Formaldehyd in Gegenwart *tertiärer* Amine kondensiert<sup>15)</sup>. Über die Kondensation mit alkyl- oder aryl-substituierten Cyanessigestern ist nichts bekannt. Dagegen haben wir schon früher festgestellt, daß Acyl-amino-cyanessigester die Mannich-Reaktion recht glatt eingehen<sup>6)</sup>.

Die Zusammenstellung zeigt, daß von den unsubstituierten methylenaktiven Estern überhaupt noch keine Amin-Kondensationsprodukte bekannt sind. Die Ursache liegt nicht darin, daß diese Ester die Mannich-Reaktion etwa nicht eingingen, sondern darin, daß die sehr instabilen Basen sofort in Methylen-mono-ester zerfallen, welche dann ihrerseits häufig noch nicht angegriffenen Ester zum Methylen-bis-ester addieren oder Polymere bilden; denn eine frühere Untersuchung des Reaktionsverlaufs bei den Aminosäure-Synthesen aus den nicht kondensationsfähigen Mannich-Basen der Acylamino-malonester (IV) führte zu dem Schluß, daß die Mannich-Base des Malonesters I bei der Glutaminsäure-Synthese<sup>16)</sup> intermediär durch Transaminomethylierung entstehen muß<sup>17)</sup>. Wir haben daher Versuche unternommen, durch sehr schnelle Arbeitsweise und gute Kühlung doch Kondensationsprodukte aus den unsubstituierten methylenaktiven Estern, Formaldehyd und sek. Aminen zu fassen. Bei den Malonsäure- und Acetessigsäure-estern gelang dies bisher nicht, wohl aber bei den Estern der Cyanessigsäure.

Wenn man die Hydroxymethylamine (VI), welche aus Formalin und Dimethylamin bzw. Piperidin unter Kühlung mit Eis-Kochsalz-Gemisch erhalten werden, unter weiterer Kühlung und Rühren tropfenweise mit Cyanessigsäure-methylester oder -äthylester versetzt, so entstehen sofort zähe farblose Reaktionsprodukte, welche sich beim schnellen Durchkneten mit Äthanol verfestigen und durch Umkristallisieren aus Petroläther rein erhalten werden. Diese stabilen kristallisierten Verbindungen zersetzen sich beim Erhitzen über den Schmelzpunkt unter lebhafter Gasentwicklung. Bei den Gasen handelt es sich, wie durch Vergleich der IR-Spektren ihrer Pikrate mit solchen von authentischen Proben bewiesen wurde, um sek. Amine, so daß man in den Kondensationsprodukten zunächst die normalen Mannich-Basen der Cyanessigester (VII) vermuten konnte.

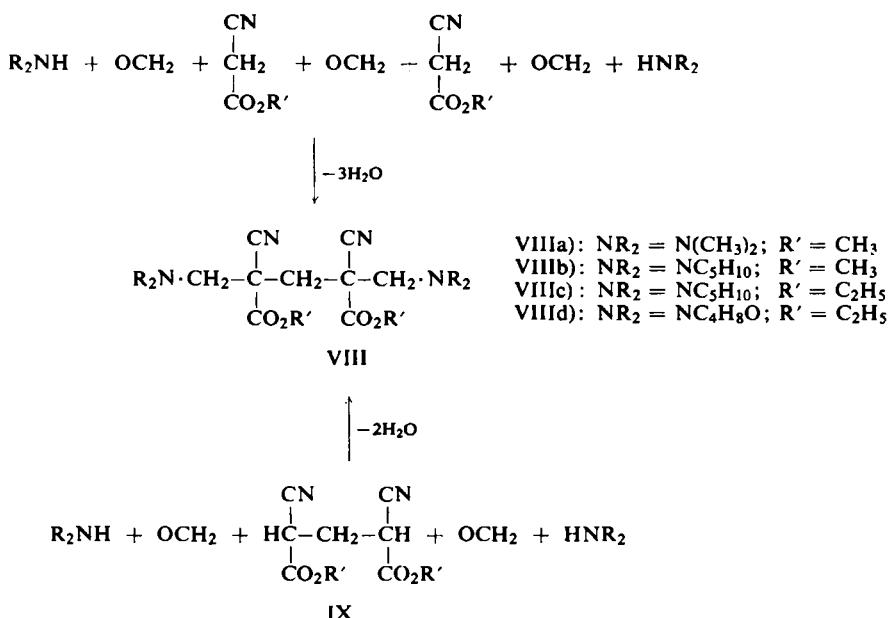


<sup>15)</sup> H. HELLMANN und K. SEEGMÜLLER, Chem. Ber. **90**, 535 [1957].

<sup>16)</sup> H. HELLMANN und E. BRENDLE, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **287**, 235 [1951].

<sup>17)</sup> H. HELLMANN, G. HALLMANN und F. LINGENS, Chem. Ber. **86**, 1346 [1953].

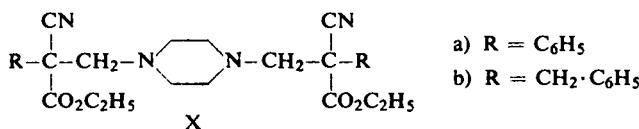
Die Ergebnisse der Elementaranalyse und das Unvermögen dieser Esterbasen, mit H-aciden Verbindungen C-Alkylierungsreaktionen einzugehen, waren jedoch hiermit nicht zu vereinbaren. Durch Molekulargewichtsbestimmungen wurden die ersten Anhaltspunkte dafür gewonnen, daß in den Kondensationsprodukten Mannich-Basen des Methylen-bis-cyanessigesters der allgemeinen Formel VIII vorliegen. In der Tat sind die Analysenwerte, die Unfähigkeit zur Kondensation und der weitere Befund, daß die Ausbeute an Kondensationsprodukt auf mehr als das Doppelte ansteigt, wenn man Amin, Formaldehyd und Cyanessigester im Molekülverhältnis 2:3:2 einsetzt, mit dieser Auffassung im besten Einklang.



Die Konstitutionsformel VIII wurde darüber hinaus durch die Feststellung bestätigt, daß dieselben Produkte durch Mannich-Reaktion aus Methylen-bis-cyanessigestern (IX)<sup>15)</sup> und Hydroxymethylaminen gebildet werden; auf diesem Wege gelang auch die Darstellung der Esterbase mit Morpholin. Die Konstitution der Kondensationsprodukte erscheint somit hinreichend gesichert, obwohl die Abspaltung von sek. Amin beim Erhitzen über den Schmelzpunkt auf Grund dieser Formel schwer verständlich ist. Es muß hinzugefügt werden, daß gleichzeitig auch Kohlendioxyd in wechselnden Mengen, aber in relativ geringerem Maße als Amin, entwickelt wird. Als Rückstand verbleibt eine braune oder schwarze zäflüssige Masse. Eine plausible Erklärung für die thermische Zersetzung können wir zur Zeit nicht geben.

Die Aminomethylierbarkeit von Methylen-bis-cyanessigestern (IX), welche als alkylsubstituierte Cyanessigester aufgefaßt werden können, zeigt an, daß substituierte Cyanessigester offenbar besser für die Mannich-Reaktion geeignet sind als die entsprechenden Malonester. Tatsächlich wurden aus Phenyl- bzw. Benzyl-cyanessig-

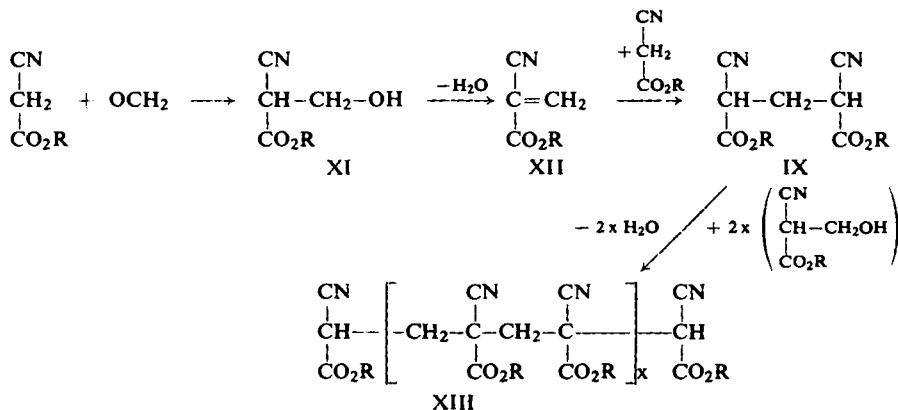
ester, Formaldehyd und Piperazin die normalen Mannich-Basen (**Xa** und **Xb**) erhalten:



Aufschlußreich für den Reaktionsverlauf, welcher zur Bildung der Methylen-bis-[dialkylaminomethyl-cyanessigester] (VIII) aus Formaldehyd, Aminen und Cyanessigestern führt, ist die Feststellung, daß diese Kondensation in wenigen Minuten erfolgt, während die Mannich-Reaktion an dem vorgebildeten Methylen-bis-cyanessigester (IX) einige Stunden erfordert. Methylen-bis-cyanessigester kann demnach nicht Zwischenprodukt bei der zuerst genannten Kondensation sein.

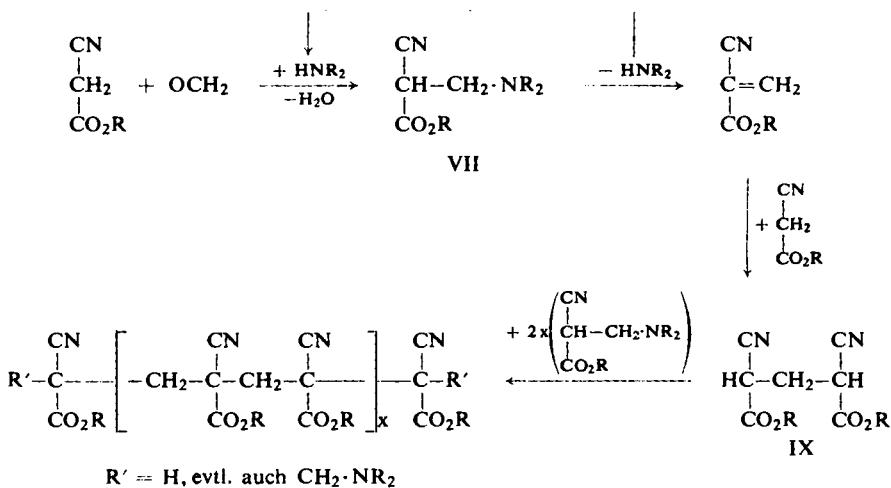
Die bisherigen Beobachtungen über die Formaldehyd-Cyanessigester-Kondensationen in Gegenwart von Aminen legen folgende Interpretation nahe:

a) Die Kondensation von Cyanessigester mit Formaldehyd in Gegenwart *katalytischer Mengen* *tertiärer Amine* wird in der Weise vor sich gehen, daß sich der Formaldehyd zuerst an den Cyanessigester addiert, und daß dann die entstandene Methyol-Verbindung (XI) Wasser abspaltet zu  $\alpha$ -Cyan-acrylester (XII), welcher unverehrten Ausgangsester durch Michael-Reaktion addiert. An dem dabei entstehenden Methylen-bis-cyanessigester (IX) kann sich beiderseits eine solche Michael-Addition mehrfach wiederholen, so daß neben Methylen-bis-cyanessigester, welcher auf diesem Wege präparativ darstellbar ist<sup>15)</sup>, Poly-[ $\alpha$ -cyan-acrylester] (XIII) als Reaktionsprodukt erhalten wird. Alle Reaktionsstufen werden durch das basische Amin katalysiert. Die Addition des Formaldehyds an die Cyanessigester erfolgt offenbar relativ langsam. Kettenabbruch müßte sofort eintreten, wenn Formaldehyd sich beiderseitig an den Methylen-bis-cyanessigester unter Bildung einer Dimethylol-Verbindung addieren würde. Die Addition tritt aber in merklichem Umfange nicht ein, denn der erhaltene Methylen-bis-cyanessigester enthält keinen Formaldehyd gebunden.



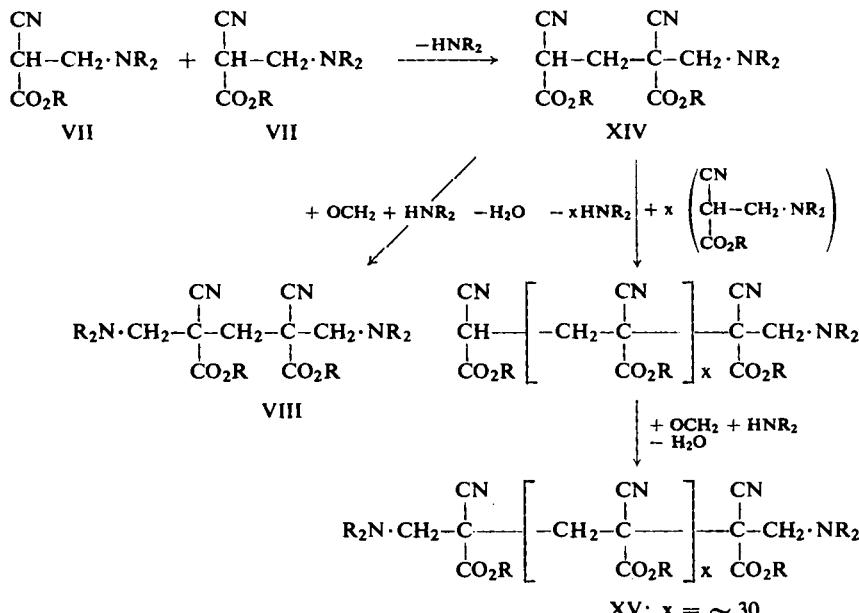
b) Formaldehyd und Cyanessigester gehen momentan Polykondensation ein, wenn man an Stelle des tert. Amins *katalytische* Mengen von sek. Aminen anwendet. Der

wesentliche Unterschied im Ablauf der beiden Reaktionen besteht darin, daß das sek. Amin die Möglichkeit zur Mannich-Reaktion bietet, womit bereits der Initialschritt einen ganz anderen Charakter erhält. Die primär entstehende Mannich-Base des Cyanessigesters (VII) findet als Reaktionspartner einen gewaltigen Überschuß an Cyanessigester vor, so daß durch Kondensation nach dem Eliminierungs-Additions-Mechanismus Methylen-bis-cyanessigester (IX) und sek. Amin gebildet werden, welch letzteres wieder zur Bildung der Esterbase VII zur Verfügung steht. Neue Moleküle der Esterbase VII können nun von beiden Seiten her im Sinne einer C-Alkylierungsreaktion den Methylen-bis-cyanessigester (IX) angreifen und so schnell die Kette verlängern. Kettenabbruch durch Einsetzen einer Mannich-Reaktion an Stelle der C-Alkylierung an den Enden ist hier durchaus möglich; denn es würden tertiäre Amingruppierungen entstehen, denen der Eliminierungs-Additions-Mechanismus und somit die Weiterkondensation versperrt ist (vgl. Formel XV unter c).



c) Steht nun aber das sek. Amin beiden anderen Kondensationspartnern in etwa äquimolekularen Mengen gegenüber, so wird sich der Cyanessigester momentan weitgehend in die Mannich-Base VII verwandeln, so daß dieses kondensationsfähige tert. Amin vorzugsweise seinesgleichen als Kondensationspartner vorfindet. Die Kondensation muß zunächst das Monoaminomethyl-Derivat des Methylen-bis-cyanessigesters (XIV) ergeben, welches ein nicht zur Kondensation befähigtes Amin darstellt, so daß an der einen Seite des Moleküls keine weitere Reaktion mehr erfolgen kann. Das CH-acide Zentrum an der anderen Seite kann einerseits eine Mannich-Reaktion eingehen und auf diese Weise den zu keiner Weiterreaktion mehr fähigen Methylen-bis-[dialkylaminomethyl-cyanessigester] (VIII) bilden, oder aber die Kette durch successive Kondensation mit Esterbase VII verlängern, bis auch hier einmal Kettenabbruch durch Mannich-Reaktion erfolgt unter Bildung von Poly-[ $\alpha$ -cyan-acryl-ester]- $\omega,\omega'$ -bis-[dialkylaminomethyl-cyanessigester] (XV). Eine Aminendgruppenbe-

stimmung durch Titration des petrolätherunlöslichen Anteils mit 0.1*n* HCl ergab eine durchschnittliche Kettenlänge von 32 Methylencyanessigester-Einheiten in diesem Produkt.



Dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit, den FARBENFABRIKEN BAYER für Überlassung von Chemikalien.

### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

1. *Piperazino-bis-[N,N'-methyl-nitromalonsäure-diäthylester]* (*Va*): 2.05 g (0.01 Mol) Nitromalonester, 0.9 ccm (0.01 Mol) Formalin und 1.0 g (0.005 Mol) Piperazin-hexahydrat werden unter Kühlung vermischt, wobei zuerst vollständige Lösung und darauf Verfestigung durch Kristallisation erfolgt. Reinigung durch Umkristallisieren aus Isopropylalkohol. Schmp. 73°. Ausbeute praktisch quantitativ.

$\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_{12}\text{N}_4$  (520.5) Ber. C 46.15 H 6.20 N 10.77 Gef. C 46.27 H 6.51 N 10.92

2. *Piperazino-bis-[N,N'-methyl-methantricarbonsäure-triäthylester]* (*Vb*): 2.2 g (0.01 Mol) Methantricarbonsäureester, 0.9 ccm (0.01 Mol) Formalin und 1.0 g (0.005 Mol) Piperazin-hexahydrat werden vermischt und in den Eisschrank gestellt, wo das Gemisch im Laufe einer Stde. unter Kristallisation erstarrt. Durch Umkristallisieren aus Äthanol werden farblose Blättchen vom Schmp. 92° erhalten. Ausb. 2.47 g (86 % d. Th.).

$\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{O}_{12}\text{N}_2$  (574.6) Ber. C 54.34 H 7.37 N 4.88 Gef. C 54.54 H 7.33 N 4.69

3. *Methylen-bis-[dimethylaminomethyl-cyanessigsäure-methylester]* (*VIIIa*)

a) durch Kondensation von Cyanessigsäure-methylester, Formaldehyd und Dimethylamin: Man läßt 6.8 g (0.05 Mol) 33-proz. Dimethylamin-Lösung unter Eis-Kochsalz-Kühlung lang-

sam in 6.6 g (0.075 Mol) 36-proz. *Formalin* eintropfen und gibt anschließend 5 g (0.05 Mol) *Cyanessigsäure-methylester* unter Rühren und fortwährender Kühlung tropfenweise zu. Innerhalb von 5 Min. bildet sich eine zähe, farblose Schmiere, welche beim Durchkneten mit Äthanol erstarrt. Nach Absaugen und Trocknen i. Vak. über  $P_2O_5$  werden 4.63 g eines leicht gelbstichigen Produktes erhalten, aus dem man durch Ausziehen mit Petroläther (60–70°) 3.56 g (41 % d. Th.) der *Mannich-Base VIIa* vom Schmp. 109–112° (Zers.) isolieren kann. Durch Umkristallisieren aus Petroläther erhält man farblose Nadeln vom Schmp. 115–117° (Zers.).

b) Durch Kondensation von *Methylen-bis-[cyanessigsäure-methylester]* (IX), *Formaldehyd* und *Dimethylamin*: 7.8 g (0.01 Mol) 57-proz. *Dimethylamin*-Lösung werden langsam unter Kühlung mit Eis-Kochsalz-Gemisch zu 0.88 g (0.01 Mol) 36-proz. *Formalin* gegeben, worauf das Gemisch tropfenweise mit 1.05 g (0.005 Mol) *Methylen-bis-[cyanessigsäure-methylester]* versetzt wird. Nach Zusatz von wenig Äthanol tritt Trübung ein. Nach 6 Stdn. hat sich im Kühlschrank ein krist. Produkt abgeschieden, aus welchem durch Umkristallisieren aus Petroläther (60–70°) farblose Nadeln vom Schmp. 115–116° (Zers.) erhalten werden. Der Misch-Schmp. mit der unter 3a) beschriebenen Verbindung zeigt keine Depression. Ausb. 0.76 g (47 % d. Th.).

$C_{15}H_{24}O_4N_4$  (324.3) Ber. C 55.54 H 7.46 N 17.27 Gef. C 55.70 H 7.70 N 17.04

4. *Methylen-bis-[piperidinomethyl-cyanessigsäure-methylester]* (VIIIb): 1.75 g (0.02 Mol) 36-proz. *Formalin*, 1.9 ccm (0.02 Mol) *Piperidin* und 1.98 g (0.02 Mol) *Cyanessigsäure-methylester* werden, wie unter 3a) beschrieben, umgesetzt. Das sofort entstehende zähe farblose Reaktionsprodukt wird beim Behandeln mit Äthanol unter teilweiser Kristallisation fest. Nach Absaugen und Trocknen i. Vak. über  $P_2O_5$  beträgt die Rohausbeute 2.56 g. Durch mehrmalige Extraktion mit siedendem Petroläther (60–70°) erhält man 1.05 g (26 % d. Th.) der *Mannich-Base VIIIb* vom Schmp. 141–144° (Zers.). Umkristallisieren aus viel Petroläther ergibt farblose Nadeln vom Schmp. 149–150° (Zers.).

$C_{21}H_{32}O_4N_4$  (404.5) Ber. C 62.35 H 7.95 N 13.85

Gef. C 62.22 H 8.05 N 13.85 Mol.-Gew.  $380 \pm 6.5\%^*)$

\*<sup>a)</sup> Ebulioskop. nach SWIETOSLAWSKI in siedendem Chloroform.

##### 5. *Methylen-bis-[piperidinomethyl-cyanessigsäure-äthylester]* (VIIIc)

a) aus *Cyanessigsäure-äthylester*, *Formaldehyd* und *Piperidin* (2:3:2): 2.63 g (0.03 Mol) 36-proz. *Formalin*, 1.9 ccm (0.02 Mol) *Piperidin* und 2.26 g (0.02 Mol) *Cyanessigsäure-äthylester* werden, wie unter 3a) beschrieben, umgesetzt und aufgearbeitet. Rohausb. 4.36 g. Die nach Umkristallisieren aus Petroläther (60–70°) anfallende Substanz schmilzt bei 119–120° (Zers.). Ausb. 2.68 g (62 % d. Th.).

Die Umsetzung äquimolekularer Mengen führt nur zu einer Ausb. von 22.5 % d. Th.

b) aus *Methylen-bis-[cyanessigsäure-äthylester]*, *Formaldehyd* und *Piperidin*: 1.75 g (0.02 Mol) 36-proz. *Formalin*, 1.9 ccm (0.02 Mol) *Piperidin* und 1.8 g (0.0076 Mol) *Methylen-bis-[cyanessigsäure-äthylester]* werden nach 3b) zur Reaktion gebracht. Das zähe farblose Produkt kristallisiert bei Zugabe von Äthanol. Umkristallisieren aus Petroläther ergibt farblose Nadeln vom Schmp. 119–120° (Zers.). Bestimmung des Misch-Schmp. mit dem nach 5a) erhaltenen Produkt erweist die Identität. Ausb. 1.84 g (56 % d. Th.).

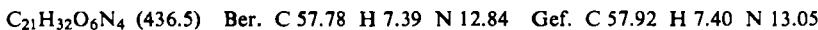
$C_{23}H_{36}O_4N_4$  (432.5) Ber. C 63.86 H 8.39 N 12.95

Gef. C 63.81 H 8.21 N 12.96 Mol.-Gew. 423 \*)

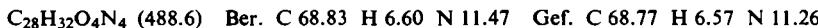
\*<sup>a)</sup> Kryoskop. in Dioxan

6. *Methylen-bis-[morpholinomethyl-cyanessigsäure-äthylester]* (VIIId): 2.38 g (0.01 Mol) *Methylen-bis-[cyanessigsäure-äthylester]* lässt man in das Gemisch von 1.75 g (0.02 Mol)

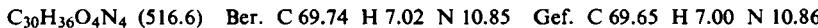
36-proz. *Formalin* und 1.74 g (0.02 Mol) *Morpholin* unter Kühlung mit fließendem Wasser eintropfen. Nach Versetzen mit wenig Äther und 24 Stdn. Stehenlassen im Kühlschrank entsteht ein festes farbloses Produkt, das nach Absaugen, Trocknen über  $P_2O_5$  und Umkristallisation aus Äther Nadeln vom Schmp. 111–112° (Zers.) ergibt. Ausb. 1.95 g (45 % d. Th.).



7. *Piperazino-bis-[N,N'-methyl-phenylcyanessigsäure-äthylester] (Xa)*: 1.9 g (0.01 Mol) *Phenylcyanessigsäure-äthylester*, 0.97 g (0.005 Mol) *Piperazin-hexahydrat* und 0.88 g (0.01 Mol) 36-proz. *Formalin* werden zusammengegeben. Beim Umrühren bildet sich unter Erwärmung ein Öl, das nach Zugabe von wenig Äthanol erstarrt. Nach Stehenlassen im Kühlschrank über Nacht wird abgesaugt, über  $P_2O_5$  getrocknet und aus Petroläther (60–70°) umkristallisiert. Schmp. 107–109°, Ausb. 1.86 g (78 % d. Th.).



8. *Piperazino-bis-[N,N'-( $\alpha$ -methyl)- $\alpha$ -cyan- $\beta$ -phenyl-propionsäure-äthylester] (Xb)*: 2.03 g (0.01 Mol)  $\alpha$ -Cyan- $\beta$ -phenyl-propionsäure-äthylester, 0.97 g (0.005 Mol) *Piperazin-hexahydrat* und 0.88 g (0.01 Mol) 36-proz. *Formalin* bilden beim Verrühren unter Erwärmung ein Öl, das beim Versetzen mit wenig Petroläther (60–70°) nach 24 Stdn. im Kühlschrank durchkristallisiert ist. Umkristallisation aus wenig Äthanol ergibt farblose Kristalle vom Schmp. 128–130°; Ausb. 1.62 g (62 % d. Th.).



9. *Endgruppenbestimmung der petroläther-unlöslichen Fraktion XV aus der Darstellung des Methylen-bis-(piperidinomethyl-cyanessigsäure-methylesters) (VIIIb)*: 1.2 g des nach 4. gewonnenen Kondensationsproduktes (VIIIb) werden solange mit Petroläther (60–70°) extrahiert, bis aus dem Extraktionsmittel beim Abkühlen keine Mannich-Base mehr auskristallisiert. Es bleiben 0.28 g Unlösliches zurück. Nach Aufnehmen in einem Gemisch von Aceton und wenig Benzol wird mit 0.1*n* HCl gegen Methylrot titriert. Verbrauch 1.48 ccm, entspr.  $1.48 \cdot 10^{-4}$  Mol = 0.012 g Piperidin; demnach sind im Rückstand enthalten 0.268 g Poly-[ $\alpha$ -cyan-acrylsäure-methylester] =  $2.41 \cdot 10^{-3}$  Mol  $\alpha$ -Cyan-acrylsäure-methylester. Das Verhältnis  $\alpha$ -Cyan-acrylsäure-methylester : Piperidin ergibt sich daraus zu 16.2 : 1.