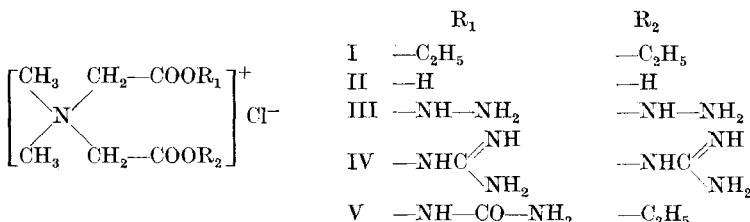


58. Synthese einiger Methylimino-diessigsäurederivate

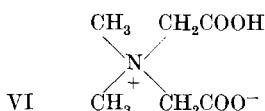
von M. Viscontini, J. Bally und J. Meier.

(3. I. 52.)

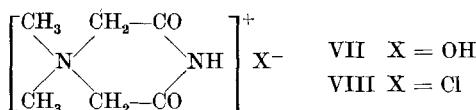
Durch Zugabe von 1 Mol Chloressigsäure-äthylester zu einer ätherischen Lösung von 1 Mol N-Dimethylglycin-äthylester wurde Methylimino-diessigsäure-äthylester-chlormethylat (I) dargestellt.



Dieser Körper wurde bis jetzt nur als freie Säure II oder als Betain VI beschrieben¹⁾.



Da die Reaktion, die zur Bildung des Diäthylesters I führt, nur sehr langsam vor sich geht und sich erst nach zwei Wochen die ersten Kristalle bilden, wurde versucht, Chloressigsäure-äthylester und N-Dimethylglycin-äthylester bei erhöhter Temperatur unter Ausschluss eines Lösungsmittels miteinander reagieren zu lassen. Das Erhitzen der beiden Ester auf 140° führt aber zu einer Decarboxylierung des Diäthylesters I, und es bildet sich N-Dimethylglycin-äthylester-chlormethylat. Die Charakterisierung dieses Körpers erfolgt durch Umwandlung in sein Hydrazid, das bekannte Reagens T von *Girard & Sandulescu*. Durch Verseifung mit 2-n. Salzsäure wurde nach 8ständigem Kochen aus dem Diäthylester I Methylimino-diessigsäure-chlormethylat (II) erhalten. Wie *v. Braun*¹⁾ bereits feststellte, konnte durch Behandeln der Diessigsäure II mit Silberoxyd und Entfernung des Silbers mit Schwefelwasserstoff das Betain VI erhalten werden. Wird der Diäthylester I in mit Ammoniak gesättigtem Äthanol gelöst, so bildet sich ein Imid VII, welches durch Behandeln mit 0,2-n. Salzsäure in Methylimino-diessigsäure-imid-chlormethylat (VIII) übergeführt werden konnte.



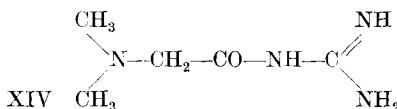
VII $\text{X} = \text{OH}$
VIII $\text{X} = \text{Cl}$

¹⁾ *J. v. Braun*, B. 41, 2125 (1908).

Diese Verbindung VIII bildet sich auch, indem man N-Dimethylglycin-äthylester zu einer äthanolischen Lösung von Chloracetamid hinzufügt und während einigen Std. kocht.

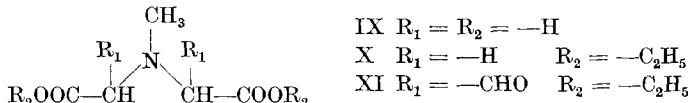
Durch Zugabe von 2 Mol Hydrazinhydrat zu 1 Mol des Diäthylesters I konnten nach längerem Stehenlassen lange durchsichtige Nadeln des Dihydrazides III erhalten werden. Es gelang uns nicht, den Diäthylester I mit Harnstoff oder Thioharnstoff zu kondensieren, doch lässt sich der Diäthylester I gut mit Guanidin, das bereits eine starke einsäurige Base ist, kondensieren. Es wurde dabei das Di-guanidinderivat IV erhalten. Da, wie oben erwähnt, Versuche, den Diäthylester I direkt mit Harnstoff zu kondensieren, zu keinem Erfolg führten, wurde versucht, an den tertiären Stickstoff von N-Dimethylglycin-äthylester Chloracetylharnstoff zu addieren. Dadurch konnte ein Ureid V des Diäthylesters I erhalten werden.

Unter analogen Bedingungen wurde versucht, am tertiären Stickstoff von N-Dimethylglycin-guanidin (XIV), welches durch Konden-



sation von N-Dimethylglycin-äthylester mit Guanidin erhalten worden war, Chloressigsäure-äthylester zu addieren, wobei wir aber kein Monoguanidinderivat des Diäthylesters I erhalten konnten, was wahrscheinlich auf die starke Basizität des Guanidinradikales zurückzuführen ist. Um zu weiteren amidartig konstituierten Derivaten zu kommen, wurde versucht, die Diessigsäure II mit Phosphorpentachlorid zu chlorieren und das entstandene Produkt mit Glycinester zu kuppeln. Es gelang aber nicht, das Säurechlorid, welches nach dem allgemeinen Verfahren von *E. Fischer*¹⁾ durch Umsetzung mit Phosphorpentachlorid in Acetylchlorid erhalten worden war, in genügender Reinheit zu isolieren. Es sei aber hier erwähnt, dass *Plattner & Geiger* die Darstellung des Säurechlorides von Betainhydrochlorid mit guten Ausbeuten beschrieben²⁾, welches sie durch Umsetzung von Betainhydrochlorid mit Phosphorpentachlorid erhielten, wobei sie Phosphoroxychlorid als Lösungsmittel benutzten.

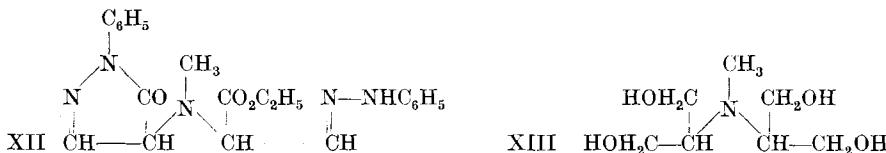
Schliesslich stellten wir einen vierwertigen Aminoalkohol dar. Wir veresterten zuerst Methylimino-diessigsäure (IX) mit äthanolischer Salzsäure, wobei das Hydrochlorid des Methylimino-diessigsäure-diäthylesters (X) erhalten wurde. Nach Neutralisation mit einer



¹⁾ *E. Fischer*, B. **38**, 605 (1905).

²⁾ *Pl. A. Plattner & M. Geiger*, Helv. **28**, 1362 (1945).

Natriumäthylatlösung wurde der freie Ester X erhalten. Dann wurde nach der Methode von *Erlenmeyer*¹⁾ der Diester X mit Ameisensäure-äthylester unter dem Einfluss von Kaliumäthylat zu Methylimino-di- α -formylessigsäure-diäthylester (XI) kondensiert. Mit Phenylhydrazin bildet dieser Körper ein in Wasser vollkommen unlösliches Hydrazon-pyrazolon XII.



Die ziemlich unbeständige diformylierte Verbindung XI kann mit Vorsicht im Hochvakuum destilliert werden. Durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid wurde aus XI ein 4wertiger Aminoalkohol XIII gebildet. Dieses Methyl-di-[propan-1,3-diol-yl-(2)]-amin bildet eine gelbliche, ölige Flüssigkeit, die destillierbar und äusserst hygrokopisch ist.

Experimenteller Teil.

Methylimino-diessigsäure-diäthylester-chlormethylat (I). In 150 cm³ trockenem Äther wurden 13,1 g (1/10 Mol) N-Dimethylglycin-äthylester und 12,2 g (1/10 Mol) Chloressigester gelöst. Nach einigen Std. fing die Lösung an, sich zu trüben. Nach zwei Wochen bildeten sich die ersten langen Nadeln. Man liess die Lösung hierauf noch drei Wochen stehen. Dann wurde abdekantiert und die in langen, farblosen Nadeln kristallisierende Substanz mit trockenem Äther gewaschen und über Phosphorpentoxid getrocknet. Die Substanz ist äusserst hygroskopisch und soll unter Äther aufbewahrt werden. Methylimino-diessigsäure-diäthylester-chlormethylat löst sich leicht in Wasser und Alkoholen, ist aber unlöslich in Äther. Die Verbindung schmilzt bei 90 bis 91°. Die Ausbenten schwankten bei verschiedenen Ansätzen zwischen 75 und 80% der Theorie.

C ₁₀ H ₂₀ O ₄ NCl	Ber. C 47,34	H 7,88	N 5,52%
(253,5)	Gef. „ 47,49	„ 7,81	„ 5,99%

Dimethylglycin-äthylester-chlormethylat. In einem Versuchsrohr, das in ein Paraffinbad getaucht worden war, wurde ein Gemisch von 13,1 g N-Dimethylglycin-äthylester und 12,1 g Chloressigester langsam erhitzt. Man erhielt eine klare Lösung, die sich bei 130° zu trüben begann. Bei 140° fand eine starke Gasentwicklung statt; es handelt sich um Kohlendioxid, das beim Einleiten in Barytwasser eine Trübung verursachte. Man hielt die Temperatur fünf Min. bei 140°. Hierauf liess man erkalten, wobei die Lösung zwei Schichten bildete, eine klare obere Schicht und eine leicht gelbfärbte untere Schicht, die einen sehr viskosen Charakter hatte. Die viskose untere Schicht wurde in wenig Äthanol gelöst und mit trockenem Äther wieder ausgefällt, wobei die Substanz in kleinen weissen Nadeln auskristallisierte. Smp. 153—154°.

C ₇ H ₁₆ O ₂ NCl	Ber. C 46,27	H 8,8	N 7,7 %
(181,5)	Gef. „ 46,13	„ 8,33	„ 7,48%

Methylimino-diessigsäure-chlormethylat (II). 20 g Methylimino-diessigsäure-diäthylester-chlormethylat wurden 9 Std. mit 100 cm³ 2-n. Salzsäure gekocht und die leicht gelbliche Lösung hierauf mit Aktivkohle behandelt. Dann hat man die nunmehr entfärbte Lösung auf dem Wasserbade unter Vakuum zur Trockene eingedampft. Der

¹⁾ *E. Erlenmeyer jun. & F. Stoop*, A. 337, 236 (1904).

Rückstand, ein weisses Pulver, wurde aus Wasser-Aceton umkristallisiert. Methylimino-diessigsäure-chlormethylat ist löslich in Wasser, schlecht löslich in Aceton und warmem Äthanol, unlöslich in Äther. Smp. 207°.

$C_6H_{12}O_4NCl$ (197,5) Ber. N 7,08% Gef. N 7,01%

Methylimino-diessigsäure-dihydrazid-chlormethylat (III). Hydrazinhydrat und Methylimino-diessigsäure-diäthylester-chlormethylat wurden in absolutem Äthanol gelöst und gemischt. Nach dreitägigem Stehenlassen bildeten sich lange, durchsichtige Nadeln. Diese wurden abfiltriert, in sehr wenig Wasser gelöst und mit Äthanol wieder ausgefällt. Das auf diese Weise entstandene Hydrazid hatte einen Smp. von 157° und war sehr hygroskopisch.

$C_6H_{16}O_2N_5Cl$ (225,4) Ber. N 31,04% Gef. N 31,59%

Diguanidinderivat des Methylimino-diessigsäure-chlormethylates (IV). 2,5 g Guanidinhydrochlorid wurden in wenig absolutem Äthanol gelöst und die Lösung durch die berechnete Menge Natriumäthylat neutralisiert. Hierauf zentrifugierte man das entstandene Kochsalz ab. Dann wurden zu der Guanidinlösung 2 g Methylimino-diessigsäure-diäthylester-chlormethylat hinzugegeben. Der sofort gebildete kristalline Niederschlag wurde abfiltriert und zur Reindarstellung zweimal aus Wasser-Äthanol umkristallisiert. Das Produkt ist sehr leicht wasserlöslich und reagiert stark alkalisch. Smp. 224.

$C_8H_{18}O_2N_7Cl$ Ber. C 34,4 H 6,48 N 35,1%
(279,5) Gef. „ 35,2 „ 6,1 „ 35,6%

Methylimino-diessigsäureimid-hydroxymethylat (VII). Zu 100 cm³ einer gesättigten, wasserfreien äthanolischen Ammoniaklösung haben wir in der Kälte Methylimino-diessigsäure-diäthylester-chlormethylat hinzugegeben. Die Lösung trübe sich sofort und es fiel ein weißer, pulveriger Niederschlag aus. Dieses Produkt wurde abgepresst und zur Reindarstellung zweimal aus Wasser-Methanol umkristallisiert, bis keine positive Chlorreaktion mehr festgestellt werden konnte. Die Ausbeute schwankte bei verschiedenen Ansätzen zwischen 80 und 85% d. Th. Das weiße, pulverige Produkt ist sehr leicht wasserlöslich und die Lösung reagiert stark alkalisch. Smp. 200°.

$C_6H_{12}O_3N_2$ Ber. C 45,0 H 7,3 N 17,5%
(160) Gef. „ 44,5 „ 7,1 „ 17,5%

Methylimino-diessigsäureimid-chlormethylat (VIII). a) *Darstellung aus Methylimino-diessigsäureimid-hydroxymethylat*. Letzteres wurde in sehr wenig Wasser gelöst und mit 5-n. Salzsäure angesäuert. Hierauf wurde die Lösung einige Std. stehenlassen, dann tropfenweise mit Äthanol versetzt, wobei sich ein feiner weißer Niederschlag bildete. Den Niederschlag hat man abgepresst, die Kristalle wieder in wenig Wasser gelöst und mit Methanol ausgefällt. Man erhielt Kristalle, welche bis 240° weiß blieben, bei 260° sich gelb färbten und schliesslich bei 270° verkohlteten.

$C_6H_{14}O_2N_2Cl$ (178,5) Ber. N 15,69% Gef. N 15,87%

b) *Darstellung aus Dimethylamino-essigsäure-äthylester und Chloracetamid*. In wenig heißem Äthanol wurden 9,5 g (1/10 Mol) Chloracetamid gelöst, mit 13,1 g (1/10 Mol) Dimethylamino-essigsäure-äthylester versetzt und zwei Std. gekocht. Es bildete sich dabei ein weißer Niederschlag. Dieser wurde heiß abfiltriert und mit wenig Wasser gewaschen. Das so erhaltene Produkt liess sich aus Wasser-Methanol umkristallisieren. Die Kristalle färbten sich auch hier bei 260° gelb und verkohlt etwas oberhalb 270°.

$C_6H_{14}O_2N_2Cl$ Ber. C 40,34 H 6,16 N 15,69 Cl 19,88%
(178,5) Gef. „ 40,07 „ 6,34 „ 15,79 „ 19,65%

Ureid des Methylimino-diessigsäure-monoäthylester-chlormethylates (V). 1 Mol Chloracetylharnstoff, nach Andreasch¹⁾ durch Einwirkung von Phosphoroxychlorid auf ein Gemenge von Harnstoff und Chloressigsäure erhalten, wurde in kochendem Äthanol gelöst. Dabei hat man 1 Mol N-Dimethylglycin-äthylester hinzugefügt und

¹⁾ R. Andreasch, M. 43, 487 (1922).

die Lösung vier Std. gekocht. Nach ein bis zwei Std. bildeten sich die ersten Kristalle. Diese wurden von der Lösung abfiltriert und mehrmals mit kochendem Äthanol gewaschen. Hierauf löste man sie in möglichst wenig Wasser und fügte tropfenweise Äthanol bis zur ersten Trübung zu. Nach kurzer Zeit begann das Ureid auszukristallisieren. Das weisse Produkt ist sehr leicht wasserlöslich, fast unlöslich in Äthanol, unlöslich in Äther. Ausbeute 76% d. Th. Smp. 208°.

$C_9H_{18}O_4N_3Cl$	Ber. C 40,37	H 6,73	N 15,70%
(267,5)	Gef. „ 40,52	„ 6,75	„ 15,88%

N-Dimethylglycyl-guanidin (XIV). 7 g Guanidinhydrochlorid wurden in 200 cm³ absolutem Äthanol gelöst und das Hydrochlorid durch die berechnete Menge Natriumäthylat zerlegt (1,65 g Na in 10 cm³ Äthanol). Hierauf wurde vom entstandenen Kochsalz abzentrifugiert. Die Lösung haben wir mit 8,5 g N-Dimethylglycin-äthylester versetzt und fünf Min. gekocht. Beim Abkühlen kristallisierten feine Nadeln aus. Diese wurden vom Lösungsmittel abfiltriert und zur Reindarstellung aus Äthanol umkristallisiert. Die so erhaltenen Nadeln haben einen Smp. von 194°. Die Kristalle sind in Wasser sehr leicht löslich, wenig löslich in kaltem Äthanol, unlöslich in Äther. Das Produkt reagiert stark alkalisch. Die Ausbeute schwankte zwischen 65 und 70% d. Th.

$C_5H_{12}ON_4$	Ber. C 41,66	H 8,33	N 38,9%
(144)	Gef. „ 41,58	„ 8,25	„ 39,2%

Dihydrochlorid von N-Dimethylglycyl-guanidin. Eine äthanolische Lösung des Guanidinderivates wurde mit äthanolischer Salzsäure versetzt, bis sie schwach sauer war. Es bildeten sich sofort Nadeln, die in Wasser leicht löslich, ziemlich löslich in warmem Äthanol und unlöslich in Äther waren. Aus Wasser-Methanol Nadeln, Smp. 219°.

$C_5H_{14}ON_4Cl_2$ (217)	Ber. N 25,80%	Gef. N 25,61%
---------------------------	---------------	---------------

Methylimino-diessigsäure-diäthylester (X). Zu 30 g Methylimino-diessigsäure (IX), welche vorher über Phosphorpentachlorid getrocknet worden waren, wurden 150 cm³ absolutes Äthanol gegeben. In diese Lösung hat man einen über Schwefelsäure getrockneten Salzsäurestrom eingeleitet. Nach einer Std. war der grösste Teil der Methylimino-diessigsäure in Lösung gegangen. Zur Vervollständigung der Veresterung wurde der Salzsäurestrom unter Kochen noch weitere vier Std. eingeleitet. Hierauf hat man das Äthanol, die Salzsäure und das bei der Veresterung gebildete Wasser abdestilliert. Als Rückstand blieb eine gallertige, grüne Masse zurück. Diese Substanz wurde noch einmal in absolutem Äthanol gelöst, während weiterer vier Std. ein Säurestrom eingeleitet und die alkoholische Lösung gekocht. Hierauf hat man Äthanol, Wasser und Salzsäure erneut abdestilliert. Als Rückstand blieb wieder eine amorphe, grüne Substanz, die wohl zum grössten Teil aus Methylimino-diessigsäure-diäthylester-hydrochlorid bestand. Um zum freien Methylimino-diessigsäure-diäthylester zu kommen, wurde das Hydrochlorid des Diesters in Äthanol gelöst, die Lösung auf 0° abgekühlt und tropfenweise Natriumäthylatlösung zugegeben, bis ein pH von 7 erreicht worden war. Es bildete sich dabei ein kolloidaler Natriumchloridniederschlag. Das Äthanol wurde im Vakuum abgedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen und das Kochsalz abfiltriert. Hierauf hat man den Äther abgedampft und die zurückbleibende Flüssigkeit im Hochvakuum destilliert: Sdp. 92—94°/0,04 mm. Ausbeute an Methylimino-diessigsäure-äthylester: 65% d. Th.

$C_9H_{17}O_4N$	Ber. C 55,32	H 8,37	N 6,9%
(239)	Gef. „ 55,24	„ 8,69	„ 7,09%

Methylimino-di- α -formylessigsäure-diäthylester (XI). 12,5 g krustenfreie Kaliumstückchen wurden mit 200 cm³ trockenem Äther übergossen. Dazu hat man 58 cm³ absolutes Äthanol nach und nach hinzugefügt. Gegen Ende der Reaktion wurde der Kolbeninhalt vorsichtig erwärmt, bis alles Kalium in Lösung gegangen war. Nun hat man mit Eis gekühlt und im Laufe von einer Std. tropfenweise ein Gemisch von 24 g frisch destilliertem Ameisensäureester und 31 g destilliertem Methylimino-diessigsäure-diäthylester hinzugefügt. Die Lösung des Kaliumsalzes der Formylverbindung wurde 12 Std. stehengelassen, der Äther abdestilliert und der flüssige Rückstand mit wenig

Wasser behandelt. Nach dem Abkühlen auf 0° haben wir die wässrige Lösung des Kaliumsalzes der Formylverbindung mit 10-proz. wässriger Schwefelsäure neutralisiert. Das gebildete Kaliumsulfat wurde abfiltriert und die Lösung dreimal mit Äther extrahiert. Die getrockneten Ätherextrakte hinterliessen nach dem Verdampfen des Lösungsmittels ein Öl, das im Kugelrohr bei 96—99°/0,03 mm destillierte.

$C_{11}H_{17}O_6N$	Ber. C 51,0	H 6,5	N 5,4%
(259)	Gef. „	51,3 „	7,6 „ 5,96%

Durch Zugabe von 2 cm³ Phenylhydrazin zu 1 cm³ Methylimino-di- α -formylessigsäure-diäthylester wurde das Hydrazon-phenylhydrazon XII erhalten. Die Verbindung liess sich gut aus Methanol umkristallisieren. Smp. 224°. Das Hydrazon besitzt gelbe Farbe, ist in Wasser unlöslich, löslich in Äther.

$C_{21}H_{23}N_5O_3$	Ber. C 64,1	H 5,8	N 17,8%
(393)	Gef. „	64,9 „	5,88 „ 18,2%

Bildung eines 4-wertigen Alkohols XIII durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid. In einem mit Rückflusskühler, Rührwerk und Tropftrichter versehenen Dreihalskolben wurde zu einer Mischung von 3 g Lithiumaluminiumhydrid und 75 cm³ trockenem Äther innerhalb einer halben Std. die Lösung von 12 g Methylimino-di- α -formylessigsäure-diäthylester in 100 cm³ trockenem Äther zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde während einer halben Std. weitergerührt, dann unter Kühlung mit Essigester, feuchtem Äther und schliesslich Wasser versetzt. Hierauf hat man die Ätherschicht abgetrennt und im Vakuum zur Trockene eingedampft, wobei kein Rückstand zurückblieb. Die wässrige Schicht wurde zwecks Entfernung des Aluminiumhydroxydniederschlags zentrifugiert. Diesen hat man noch einmal mit Wasser ausgekocht, hierauf die vereinigten wässrigen Lösungen mit 5,2 g Ammoniumsulfat versetzt, im Vakuum zur Trockene eingedampft und den zurückbleibenden Niederschlag in absolutem Äthanol aufgenommen. Das ausgeschiedene Lithiumsulfat wurde abfiltriert. Nach dem Verdampfen des Alkohols erhielt man ein Öl, das im Kugelrohr bei 114°/0,03 mm destillierte. Das Produkt ist äusserst hygroskopisch und färbt sich an der Luft sofort gelb.

$C_7H_{17}O_4N$	Ber. C 46,9	H 9,49	N 7,8%
(179)	Gef. „	47,3 „	9,40 „ 8,2%

Zusammenfassung.

Es wurde eine Methode zur Herstellung von Methylimino-diessigsäure-diäthylester-chlormethylat ausgearbeitet, das sich mit Amino-Verbindungen zu einer Reihe neuer Derivate der Methylimino-diessigsäure umsetzen lässt.

Durch Kondensation von Methylimino-diessigsäure-diäthylester mit Äthylformiat und anschliessender Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid liess sich ein vierwertiger Aminoalkohol gewinnen.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.