

ERNST BIEKERT und JOHANN SONNENBICHLER

Über 1.4-Oxazine, VI¹⁾

Reduktive Umwandlungen der Kondensationsprodukte aus Phenylglyoxylsäureester und 1.2-Aminoalkoholen zu Morpholonen-(2) und Dialkanolaminen

Aus dem Max-Planck-Institut für Biochemie, München

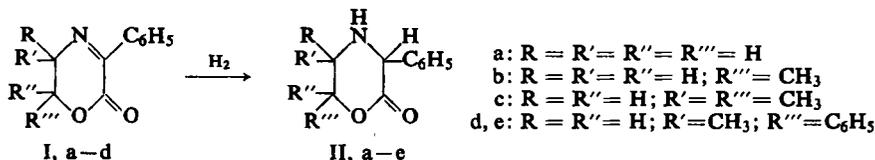
(Eingegangen am 4. Dezember 1961)

Durch katalytische Hydrierung der 3-Phenyl-5.6-dihydro-1.4-oxazinone-(2) (I) werden *N*-unsubstituierte Morpholone-(2) (II) zugänglich. An einem Beispiel wird deren Tendenz zur 2.5-Dioxo-piperazin-Bildung nachgewiesen. Reduktion der Dihydro-oxazinone mit Lithiumaluminiumhydrid führt in hohen Ausbeuten zu Dialkanolaminen IV. Die Reduktion der Phenylglyoxylsäure-[2-hydroxy-alkylamide] (VI) liefert isomere Dialkanolamine VII. Durch Wasserabspaltung lassen sich die Dialkanolamine in substituierte Morpholine überführen.

Bei der Kondensation von 1.2-Aminoalkoholen mit Phenylglyoxylsäureester bilden sich 3-Phenyl-5.6-dihydro-1.4-oxazinone-(2) (I) und als Nebenprodukte Phenylglyoxylsäure-[2-hydroxy-alkylamide]¹⁾ (VI). Wir konnten an den 1.4-Benzoxazinonen-(2) zeigen, daß sich durch katalytische Hydrierung Phenmorpholone-(2) und durch reduktive Aufspaltung mit Lithiumaluminiumhydrid *N*-[*o*-Hydroxy-phenyl]-aminoalkohole bilden²⁾. Diese Befunde veranlaßten uns, analoge Reaktionen mit den 3-Phenyl-5.6-dihydro-1.4-oxazinonen-(2) (I) zu untersuchen, über die im folgenden berichtet wird.

DARSTELLUNG VON MORPHOLONEN-(2)

Die katalytische Hydrierung der 3-Phenyl-5.6-dihydro-1.4-oxazinone-(2) (I) führt zu den 3-Phenyl-morpholonen-(2) (II).



Diese Reaktion ist von großem Interesse, da mit Ausnahme der Phenmorpholone-(2) *N*-unsubstituierte Morpholone-(2) unseres Wissens noch nicht beschrieben worden sind³⁾ und nun auf diesem Weg bequem dargestellt werden können.

Die Hydrierungen der Dihydro-oxazinone verlaufen analog den Hydrierungen Schiffischer Basen und liefern bei Verwendung von Pd- oder Pt-Katalysatoren bei

¹⁾ V. Mitteil.: E. BIEKERT und J. SONNENBICHLER, Chem. Ber. 94, 2785 [1961].

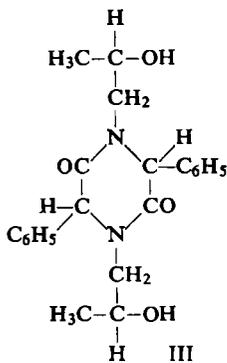
²⁾ E. BIEKERT, D. HOFFMANN und F. J. MEYER, Chem. Ber. 94, 1676 [1961].

³⁾ Vgl. dazu M. L. PASCAL, Bull. Soc. chim. France 1960, 435.

Normaldruck sehr gute, meist die theoretisch zu erwartenden Ausbeuten an Morpholon-(2). Um eine Solvolyse der Dihydro-oxazinone auszuschließen, werden die Hydrierungen in wasserfreiem Dioxan durchgeführt.

Bei der Hydrierung des aus DL-Norephedrin dargestellten DL-5-Methyl-3.6-diphenyl-5.6-dihydro-1.4-oxazinons-(2)¹⁾ (Id) entstehen zwei diastereomere Racemate, die sich durch fraktionierte Kristallisation auftrennen lassen; ihr Auftreten erklärt sich aus der Einführung eines neuen Asymmetriezentrums an C-3 bei der Hydrierung.

Die IR-Spektren der in Kaliumbromid gemessenen 3-Phenyl-morpholone-(2) zeigen scharfe N—H-Valenzschwingungsbanden bei 3300—3257/cm (3.03—3.07 μ) und intensive Carbonylbanden zwischen 1754 und 1742/cm (5.70 und 5.74 μ). Allen Spektren gemeinsam sind weiterhin die beiden γ -Schwingungen des monosubstituierten Phenylkerns bei 755—741/cm (13.25—13.50 μ) und 704—694/cm (14.2—14.4 μ).

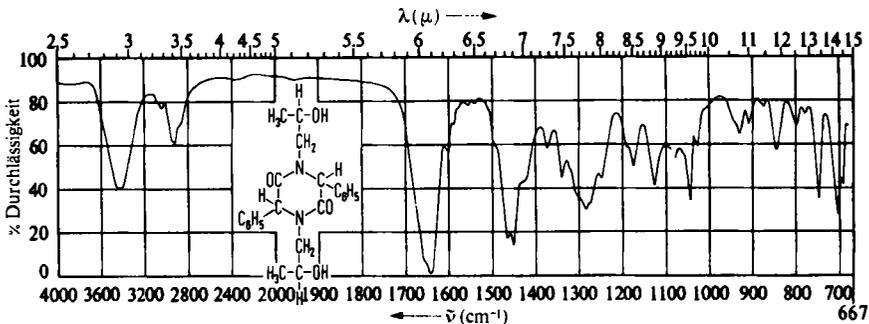


Man kann die Morpholone-(2) als cyclische α -Aminosäureester auffassen. Wie schon lange bekannt^{4,5,6)}, neigen α -Aminosäureester zur Dimerisierung, wobei 2.5-Dioxo-piperazine entstehen.

Im Falle der Morpholone-(2) (II) beobachteten wir eine analoge Reaktion. So entsteht beim Umkristallisieren des 6-Methyl-3-phenyl-morpholons-(2) (II b) allmählich das 1.4-Bis-[2-hydroxy-propyl]-2.5-dioxo-3.6-diphenyl-piperazin (III).

Die Konstitution des Dioxopiperazins III läßt sich aus seinem IR-Spektrum ableiten (Abbild.).

Die Lactonbande des Morpholons II b bei 1745/cm (5.73 μ) ist verschwunden, dafür tritt eine starke, breite Amidbande bei 1642/cm (6.09 μ) auf. Anstelle der



IR-Spektrum des Dioxopiperazins III, gemessen in KBr

scharfen N—H-Valenzschwingung bei 3289/cm (3.04 μ) erscheint eine Bande bei 3425/cm (2.92 μ), die für O—H-Gruppen charakteristisch ist.

4) F. BOPP, Liebigs Ann. Chem. 69, 16 [1849].

5) TH. CURTIUS und H. SCHULZ, Ber. dtsh. chem. Ges. 23, 3041 [1890].

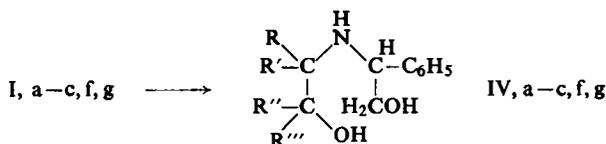
6) Vgl. R. C. ELDERFIELD, Heterocyclic Compounds, Vol. VI, S. 437, J. Wiley & Sons, Inc., New York 1957.

Analyse und Mol.-Gewichtsbestimmung bestätigen die Formel III für das schwerlösliche und hochschmelzende Umwandlungsprodukt des Morpholons II b.

Es ist bemerkenswert, daß diese Dimerisierungstendenz einigen Morpholonen fehlt. So tritt auch bei längerem Erhitzen des 3-Phenyl-morpholons-(2) (II a) auf 80° keine entsprechende Umwandlung ein.

DARSTELLUNG VON DIALKANOLAMINEN DURCH REDUKTION DER 3-PHENYL-5,6-DIHYDRO-1.4-OXAZINONE-(2) MIT LITHIUMALUMINIUMHYDRID

Die Reduktion der 3-Phenyl-5,6-dihydro-1.4-oxazinone-(2) (I) mit Lithiumaluminiumhydrid in Äther führt in sehr guten Ausbeuten zu Dialkanolaminen (IV):



a: R = R' = R'' = R''' = H	(90% d. Th.)
b: R = R' = R'' = H; R''' = CH ₃	(70% d. Th.)
c: R = R' = H; R'' = R''' = CH ₃	(90% d. Th.)
f: R = R' = CH ₃ ; R'' = R''' = H	(99% d. Th.)
g: R = C ₂ H ₅ ; R' = R'' = R''' = H	(97% d. Th.)

Verbindungen dieses Typs sind noch wenig beschrieben.

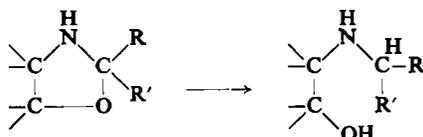
Amerikanische⁷⁾ und russische⁸⁾ Autoren haben als Zwischenprodukte für Morpholinsynthesen ähnliche Dialkanolamine durch Addition von 1.2-Aminoalkoholen an Äthylenoxyd und Propylenoxyd dargestellt.

Die hier beschriebenen Dialkanolamine sind farblose, meist in feinen verfilzten Nadeln kristallisierende Substanzen mit Schmelzpunkten zwischen 60° und 120°.

REDUKTION DES 5-METHYL-5-PROPYL-2-PHENYL-2-CARBÄTHOXY-OXAZOLIDINS (Vh)

Bei der Kondensation von 1-Amino-2-hydroxy-2-methyl-pentan mit Phenylglyoxylsäure-äthylester entsteht anstelle des erwarteten Oxazinons Ih das Oxazolidinderivat Vh¹⁾, das ebenfalls mit Lithiumalanat reduziert wurde.

Nach BERGMANN und Mitarbb.⁹⁾ bilden sich unter diesen Bedingungen aus substituierten Oxazolidinen *N*-Alkyl-äthanolamine:

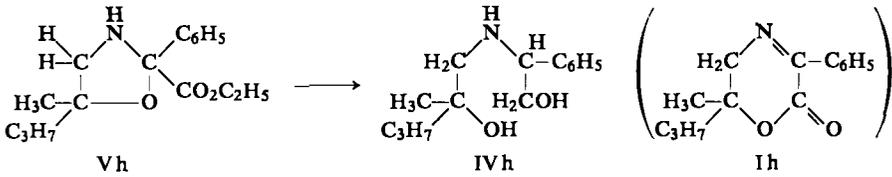


⁷⁾ D. L. COTTLE, A. E. JELTSCH, T. H. STOUT und D. R. WALTERS, *J. org. Chemistry* **11**, 286 [1946].

⁸⁾ A. Y. BERLIN und T. P. SYCHEVA, *J. allg. Chem. (russ.)* **20**, 640, 677 [1950]; *C. A.* **44**, 7853 [1950]; **45**, 7574 [1951].

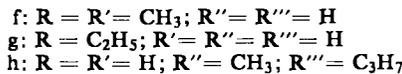
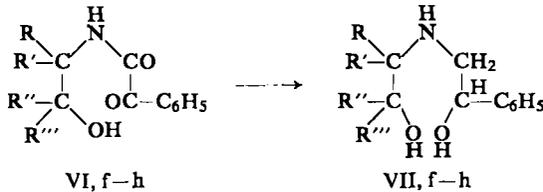
⁹⁾ E. D. BERGMANN, D. LAVIE und S. PINCHAS, *J. Amer. chem. Soc.* **73**, 5662 [1951].

Im Falle des Oxazolidinderivates Vh ist einer der Reste R,R' eine Carbäthoxygruppe, weshalb bei der Reduktion in 88-proz. Ausbeute dasselbe Dialkanolamin IVh entsteht, das aus dem Dihydrooxazinon Ih zu erwarten wäre.



REDUKTION DER PHENYLGLYOXYLSÄURE-[2-HYDROXY-ALKYLAMIDE] (VI)

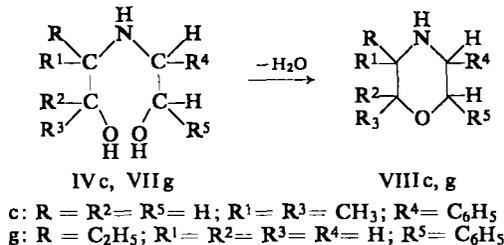
Die Phenylglyoxylsäureamide VI der 1.2-Aminoalkohole, Nebenprodukte der Dihydro-oxazinon-Synthesen¹⁾, lassen sich wie andere Amide^{10,11)} mit Lithiumaluminiumhydrid reduzieren. Die so dargestellten Dialkanolamine VII unterscheiden sich von den oben beschriebenen des Typs IV nur in der Stellung des Phenylrestes.



Bei der Reduktion des Phenylglyoxylsäure-[1-hydroxymethyl-propylamids]¹⁾ (VIg) konnten neben 66% VIIg 24% Mandelsäure-[1-hydroxymethyl-propylamid] isoliert werden. Das Auftreten dieses partiell reduzierten Amids dürfte durch relativ kurze Reaktionszeit bedingt sein; außerdem wurde diese Reduktion in Diäthyläther durchgeführt, in dem die Ausgangs Verbindung schwerlöslich ist.

DARSTELLUNG VON MORPHOLINEN

Von den oben beschriebenen Dialkanolaminen IV bzw. VII ausgehend, kann man durch Wasserabspaltung zu substituierten Morpholinen VIII gelangen.



¹⁰⁾ V. M. MICOVIC und L. I. MIHAJLOVIC, J. org. Chemistry **18**, 1190 [1953].

¹¹⁾ A. W. D. AVISON, J. appl. Chem. **1**, 469 [1951].

In der Literatur finden sich zahlreiche Beispiele für Synthesen von Morpholinen aus Bis-[hydroxy-alkyl]-aminen^{12,13)}. Allerdings behandelt die weitaus überwiegende Zahl dieser Arbeiten die Darstellung von *N*-substituierten Morpholinen.

Als wasserabspaltende Mittel dienen Säuren — u. a. Schwefelsäure, Phosphorsäure, Bromwasserstoff- und Chlorwasserstoffsäure —, wobei die optimalen Säurekonzentrationen und die Reaktionstemperaturen sehr unterschiedlich sind. In vielen der bisher bekannten Untersuchungen erfolgte die Wasserabspaltung mit 70–80-proz. Schwefelsäure bei 170°. Dabei sind die Ausbeuten an Morpholinen im allgemeinen recht niedrig.

Der Verlauf der Ätherbildung ist in erster Linie von der Natur der Hydroxylgruppen abhängig. Nur bei Vorliegen locker gebundenen Hydroxyls (z. B. $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}-$), d. h. bei

$$\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ \text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}- \end{array}$$

Erleichterung der Bildung von Carbonium-Ionen, tritt schon unter milden Bedingungen Ätherbildung ein.

Mit den Dialkanolaminen IVc und VIIg wurden Versuche zur Wasserabspaltung unter verschiedenen Bedingungen durchgeführt. Aus IVc konnte in 20-proz. Ausbeute 2.3-Dimethyl-5-phenyl-morpholin (VIIIc) dargestellt und als *p*-Toluolsulfonat charakterisiert werden. Die Wasserabspaltung aus VIIg führt in 52-proz. Ausbeute zum 3-Äthyl-6-phenyl-morpholin (VIIIg), das sich als Hydrochlorid kristallisieren läßt. Die in diesen beiden Beispielen erzielten Ausbeuten bestätigen ebenfalls die oben gemachte Aussage, daß bewegliche Hydroxylgruppen die Ätherbildung begünstigen. In freier Form liegen die beiden Morpholine VIIIc und VIIIg als stark basische Öle vor.

Herrn Professor Dr. A. BUTENANDT sei herzlich für die Förderung der vorliegenden Arbeit gedankt. Der FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE unterstützte die Untersuchungen durch eine Sachbeihilfe.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Hydrierungen der 3-Phenyl-5.6-dihydro-1.4-oxazinone-(2) (I)

3-Phenyl-morpholon-(2) (IIa): 1.75 g (0.01 Mol) *3-Phenyl-5.6-dihydro-1.4-oxazinon-(2)* (Ia) werden in 40 ccm wasserfreiem Dioxan bei Normaldruck und Raumtemperatur mit Pd/C hydriert. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme (etwa 10 Std.) wird abfiltriert und bei 20° im Rotationsverdampfer eingengt. Das *3-Phenyl-morpholon-(2)* (IIa) kristallisiert in farblosen, schuppenförmigen Blättchen vom Schmp. 86°. Ausb. 1.77 g (99% d. Th.). Es läßt sich aus Benzol umkristallisieren, wobei keine Dioxopiperazin-Bildung festgestellt werden konnte.

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ (177.2) Ber. C 67.78 H 6.26 N 7.91 Gef. C 68.10 H 6.49 N 7.91

6-Methyl-3-phenyl-morpholon-(2) (IIb): 1.9 g (0.01 Mol) *6-Methyl-3-phenyl-5.6-dihydro-1.4-oxazinon-(2)* (Ib) werden in 30 ccm wasserfreiem Dioxan bei Raumtemperatur und Normaldruck mit einem Platinoxidkatalysator (nach ADAMS) hydriert. Nach beendeter Was-

¹²⁾ L. KNORR, Ber. dtsch. chem. Ges. 22, 2081 [1889]; 30, 915 [1897].

¹³⁾ L. W. JONES und G. R. BURNS, J. Amer. chem. Soc. 47, 2966 [1925]; B. L. HAMPTON und C. B. POLLARD, ebenda 58, 2338 [1936]; L. MEDARD, Bull. Soc. chim. France [5] 3, 1338 [1936]; C. H. BOEHRINGER SOHN, Chem. Fabrik, Engl. Pat. 662829 [1951]; C. A. 46, 11250 [1952].

serstoffaufnahme (ca. 4 Stdn.) wird wie oben aufgearbeitet. Das zurückbleibende Öl kristallisiert aus Benzol in der Kälte mit hohem Reinheitsgrad. Ausb. 1.75 g (92% d. Th.).

Das *6-Methyl-3-phenyl-morpholon-(2)* (IIb) läßt sich aus Benzol/Benzin-Gemischen umkristallisieren, Schmp. 87°.

$C_{11}H_{13}NO_2$ (191.2) Ber. C 69.09 H 6.85 N 7.33 Gef. C 69.36 H 6.93 N 7.39

Beim Erhitzen im Lösungsmittel findet allmählich eine Umwandlung des Morpholons IIb in das benzolunlösliche *1.4-Bis-[2-hydroxy-propyl]-2.5-dioxo-3.6-diphenyl-piperazin* (III) statt, das durch Umkristallisieren aus einem Gemisch von Diäthylenglykol-monoäthyläther, Benzol und Benzin rein erhalten wird. Schmp. 233°.

$C_{22}H_{26}N_2O_4$ (382.4) Ber. N 7.33 Gef. N 7.18 Mol.-Gew. 387

5.6-Dimethyl-3-phenyl-morpholon-(2) (IIc): 2.03 g (0.01 Mol) *5.6-Dimethyl-3-phenyl-5.6-dihydro-1.4-oxazinon-(2)* (Ic) werden bei 20° und Normaldruck in 40 ccm Dioxan mit Pd/C hydriert. Nach dem Filtrieren und Einengen erhält man 1.98 g (98% d. Th.) IIc als Öl.

Zur Darstellung des krist. *Hydrochlorids* leitet man in eine Lösung des Öls in absol. Äther Chlorwasserstoff ein. Aus Äthanol/Essigester farblose Kristalle mit Zers.-P. 196°.

$C_{12}H_{15}NO_2 \cdot HCl$ (241.7) Ber. C 59.62 H 6.67 Cl 14.67 N 5.80
Gef. C 59.66 H 6.70 Cl 15.18 N 5.94

5-Methyl-3.6-diphenyl-morpholon-(2) (IIde): 1.5 g *DL-5-Methyl-3.6-diphenyl-5.6-dihydro-1.4-oxazinon-(2)* (Id) werden in Essigester mit Pd/C bei Raumtemp. und Normaldruck hydriert. Nach Abdestillieren wird der ölige Rückstand mit Petroläther/Benzol (4 : 1) heiß gelöst; beim Erkalten kristallisiert ein Gemisch der *diastereomeren Morpholone*. Ausb. 1.2 g (80% d. Th.).

Durch fraktioniertes Kristallisieren aus Petroläther/Benzol (4 : 1) läßt sich bei Raumtemp. ein *diastereomeres Racemat* (IIde) vom Schmp. 112° abtrennen; Ausb. 50% des Gemisches.

$C_{17}H_{17}NO_2$ (267.3) Ber. C 76.38 H 6.41 N 5.24 Gef. C 76.48 H 6.52 N 5.34

Aus den Mutterlaugen wird durch Abkühlen auf -40° ein Kristallinat gewonnen, das sich zur weiteren Reinigung aus absol. Äther umkristallisieren läßt. Dieses *diastereomere Racemat* (IIe) schmilzt bei 116°.

$C_{17}H_{17}NO_2$ (267.3) Ber. C 76.38 H 6.41 N 5.24
Gef. C 76.62 H 6.46 N 5.30 Mol.-Gew. 261

Der Misch-Schmp. der beiden diastereomeren Racemate IIde und IIe zeigt eine deutliche Depression, ihre IR-Spektren sind verschieden.

*Reduktion der 3-Phenyl-5.6-dihydro-1.4-oxazinone-(2) (I) und
des 5-Methyl-5-propyl-2-phenyl-2-carbäthoxy-oxazolidins (Vh)
mit Lithiumaluminiumhydrid*

[2-Hydroxy-äthyl]-[α -hydroxymethyl-benzyl]-amin (IVa): In einem Kolben mit Rückflußkühler und Rührvorrichtung suspendiert man unter Ausschluß von Feuchtigkeit 650 mg fein gepulvertes $LiAlH_4$ in 40 ccm absol. Diäthyläther und läßt 1.5 g Ia, gelöst in 40 ccm absol. Äther, langsam im Verlauf von 1/2 Stde. unter starkem Rühren zutropfen. Anschließend wird noch 3 Stdn. unter Rühren rückfließend erhitzt und dann abgekühlt. Zur Hydrolyse läßt man langsam insgesamt 10 ccm Wasser zutropfen und rührt noch etwa 1/2 Stde. Nach dem Abdestillieren des Äthers wird der Rückstand zur Trockne gebracht, fein pulverisiert und in der Kälte mit 100 ccm Dioxan in Portionen extrahiert.

Die Dioxanlösung wird eingedampft, das *Dialkanolamin IVa* in heißem Benzol aufgenommen und die Lösung filtriert. Nach dem Einengen kristallisiert IVa aus. Sollte die Substanz

ölig anfallen, so empfiehlt sich die Reinigung durch Chromatographie an Al_2O_3 (basisch, Akt.-St. IV nach WOELM); IVa läßt sich aus Benzol umkristallisieren. Schmp. 69–70°. Ausb. 900 mg (90% d. Th.).

$\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (181.2) Ber. C 66.27 H 8.34 N 7.73 Gef. C 66.46 H 8.37 N 7.77

[2-Hydroxy-propyl]-[α -hydroxymethyl-benzyl]-amin (IVb): Wie vorstehend beschrieben, wird die Reduktion von Ib vorgenommen. Hydrolysiert wird unter starkem Rühren mit 2 ccm Wasser. Ein Zusatz von ca. 50 ccm 15-proz. Natronlauge löst das ausgefallene Aluminiumoxyd weitgehend. Man extrahiert die alkalische, wäbr. Emulsion mit 500 ccm Diäthyläther in Portionen; bis zur nahezu neutralen Reaktion wird die Ätherschicht dann mit wenig Wasser gewaschen und über K_2CO_3 getrocknet. Nach dem Eindampfen der äther. Lösung bleibt ein farbloses Öl zurück, das nach Anreiben kristallisiert. Ausb. 70% d. Th.

Das Amin IVb ist wenig ätherlöslich, so daß die Ausbeute weitgehend von der Extraktion bestimmt wird. Bei größeren Ansätzen empfiehlt sich die Extraktion, wie beim vorhergehenden Beispiel beschrieben.

Nach Umkristallisieren aus Benzol erhält man das [2-Hydroxy-propyl]-[α -hydroxymethyl-benzyl]-amin (IVb) in farblosen Nadeln vom Schmp. 111–112°.

$\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (195.3) Ber. C 67.66 H 8.78 N 7.17 Gef. C 67.80 H 8.68 N 6.94

Völlig analog diesen Vorschriften werden die folgenden Dialkanolamine dargestellt:

[2-Hydroxy-1-methyl-propyl]-[α -hydroxymethyl-benzyl]-amin (IVc): Aus Ic. Schmp. 88° (aus Benzol); Ausb. 90% d. Th.

$\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ (209.3) Ber. C 68.86 H 9.15 N 6.69 Gef. C 68.96 H 9.18 N 6.85

[2-Hydroxy-1.1-dimethyl-äthyl]-[α -hydroxymethyl-benzyl]-amin (IVf): Aus 5.5-Dimethyl-3-phenyl-5.6-dihydro-1.4-oxazinon-(2) (If). Schmp. 67° (aus Benzol); Ausb. 99% d. Th.

$\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ (209.3) Ber. C 68.86 H 9.15 N 6.69 Gef. C 68.93 H 8.74 N 6.59

[1-Hydroxymethyl-propyl]-[α -hydroxymethyl-benzyl]-amin (IVg): Aus 5-Äthyl-3-phenyl-5.6-dihydro-1.4-oxazinon-(2) (Ig). Schmp. 64° (aus Benzol); Ausb. 97% d. Th.

$\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ (209.3) Ber. C 68.86 H 9.15 N 6.69 Gef. C 68.93 H 8.95 N 6.61

[2-Hydroxy-2-methyl-pentyl]-[α -hydroxymethyl-benzyl]-amin (IVh): Aus 5-Methyl-5-propyl-2-phenyl-2-carbäthoxy-oxazolidin (Vh). Schmp. 62° (aus Petroläther); Ausb. 88% d. Th.

$\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ (237.3) Ber. C 70.85 H 9.77 N 5.90 Gef. C 71.03 H 9.63 N 6.22

Reduktion der Phenylglyoxylsäureamide (VI)

[1-Hydroxymethyl-propyl]-[2-hydroxy-2-phenyl-äthyl]-amin (VIIg): Eine Aufschlammung von 2 g fein gepulvertem Phenylglyoxylsäure-[1-hydroxymethyl-propylamid]¹⁾ (VIg) in 100 ccm absol. Äther läßt man langsam unter Rühren einer Suspension von 1.3 g LiAlH_4 in 40 ccm absol. Äther zutropfen und erhitzt 30 Stdn. unter Rückfluß.

Mit 4 ccm Wasser hydrolysiert man vorsichtig und gibt noch 50 ccm 15-proz. Natronlauge zu. Danach wird ausgeäthert, mit wenig Wasser gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Die wäbr., ausgeätherte Phase wird anschließend noch mit 150–200 ccm n-Butanol extrahiert.

Nach dem Eindampfen des Äthers bleibt das Dialkanolamin VIIg zurück, das sich aus Benzol umkristallisieren läßt. Schmp. 115°. (Nach Wiederholung der Schmp.-Bestimmung mit derselben Probe steigt der Wert auf 118°). Ausb. 1.25 g (66% d. Th.).

$\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ (209.3) Ber. C 68.86 H 9.15 N 6.69 Gef. C 68.88 H 9.06 N 6.58

Beim Eindampfen der Butanolextrakte i. Vak. erhält man das *Mandelsäure-[1-hydroxy-methyl-propylamid]* als farblose, krist. Substanz. Es läßt sich aus Benzol mit wenig Methanol-zusatz umkristallisieren. Schmp. 125°. Ausb. 0.48 g (24% d. Th.).

$C_{12}H_{17}NO_3$ (223.3) Ber. C 64.56 H 7.68 N 6.28 Gef. C 64.60 H 7.45 N 6.30

[2-Hydroxy-1,1-dimethyl-äthyl]-[2-hydroxy-2-phenyl-äthyl]-amin (VII f): 1 g (4.5 mMol) *Phenylglyoxylsäure-[2-hydroxy-1,1-dimethyl-äthylamid]*¹⁾ (VI f) läßt man, in 20 ccm absol. Dioxan gelöst, unter Rühren langsam einer Suspension von 1 g (26 mMol) $LiAlH_4$ in 140 ccm absol. Diäthyläther zutropfen. Dann erhitzt man 60 Stdn. Die Hydrolyse erfolgt mit insgesamt 40 ccm Wasser. Der äther. Extrakt wird mit sehr wenig Wasser gewaschen. Nach Trocknen über $MgSO_4$ und Abdestillieren des Äthers bleibt das *Dialkanolamin VII f* in farblosen Kristallen zurück, die sich aus Benzol umkristallisieren lassen. Schmp. 139°. Ausb. 0.62 g (65% d. Th.).

$C_{12}H_{19}NO_2$ (209.3) Ber. C 68.86 H 9.15 N 6.69 Gef. C 69.13 H 9.18 N 6.74

Durch Extraktion des Hydrolysats mit Butanol konnte kein Mandelsäureamid entsprechend der vorhergehenden Reduktion gefaßt werden.

[2-Hydroxy-2-methyl-pentyl]-[2-hydroxy-2-phenyl-äthyl]-amin (VII h): Eine Lösung von 10.7 g *Phenylglyoxylsäure-[2-hydroxy-2-methyl-pentylamid]*¹⁾ (VI h) in 60 ccm absol. Tetrahydrofuran läßt man unter Rühren einer Suspension von 5 g $LiAlH_4$ (350% Überschuß) in 150 ccm Tetrahydrofuran zutropfen und erhitzt das Gemisch 50 Stdn. auf 65°. Anschließend wird mit etwa 50 ccm Wasser vorsichtig hydrolysiert. Der unlösliche farblose Rückstand wird abgesaugt und mit 100 ccm Tetrahydrofuran gewaschen. Nach Eindampfen der Extrakte wird das zurückbleibende Öl in heißem Benzol aufgenommen, von Unlöslichem abfiltriert und wieder zur Trockne gebracht. Das *Dialkanolamin VII h* bleibt als farbloses Öl zurück. Ausb. 8.20 g (80% d. Th.).

Da das freie Amin nicht zur Kristallisation zu bringen war, wurde mit Chlorwasserstoff in absol. Äther das *Hydrochlorid* hergestellt. Schmp. 169°.

$C_{14}H_{23}NO_2 \cdot HCl$ (273.8) Ber. C 61.41 H 8.84 N 5.12 Gef. C 61.38 H 8.82 N 5.38

Darstellung der Morpholine

2,3-Dimethyl-5-phenyl-morpholin (VIII c): 100 mg IV c werden mit 1 ccm 80-proz. Schwefelsäure ca. 3 Stdn. auf 160° erwärmt. Das Gemisch färbt sich dabei dunkel. Nach dem Erkalten wird mit 2 ccm Wasser verdünnt und mit konz. Natronlauge alkalisch gemacht. Man extrahiert die wäbr. Lösung mit 50 ccm Äther, wäscht die äther. Phase mit wenig Wasser und trocknet über K_2CO_3 . Nach dem Eindampfen des Äthers bleibt das 2,3-Dimethyl-5-phenyl-morpholin (VIII c) als gelbliches Öl zurück. Es ist unlöslich in Wasser, leicht löslich in verd. Säuren.

Tosylderivat: Das in wenig Diäthyläther gelöste Öl wird mit einer gesättigten äther. Lösung von *p-Toluolsulfonsäure* geschüttelt. Nach einiger Zeit kristallisiert das *p-toluolsulfonsaure Salz von VIII c* aus und wird mit viel Äther gewaschen. Es kann aus einem Gemisch von Petroläther/Benzol und Methanol umkristallisiert werden. Schmp. 213°. Ausb. 35 mg (20% d. Th.). Die Substanz ist unlöslich in Äther und Petroläther; leicht löslich in Wasser, Methanol und Chloroform.

$C_{12}H_{17}NO \cdot C_7H_7O_3S$ (363.5) Ber. C 62.79 H 6.93 N 3.85 S 8.82
Gef. C 62.81 H 7.20 N 3.99 S 8.65

Das in die Reaktion eingesetzte IV c liefert unter diesen Bedingungen mit *p-Toluolsulfonsäure* kein schwerlösliches Salz.

3-Äthyl-6-phenyl-morpholin (VIII g): 150 mg *VII g* werden mit 3 ccm 48-proz. *Bromwasserstoffsäure* 5 Stdn. auf 120–130° erhitzt. Anschließend wird mit etwas Wasser verdünnt und mit konz. Natronlauge alkalisch gemacht. Man extrahiert mit 150 ccm Äther, wäscht die Ätherphase mit Wasser und trocknet mit $MgSO_4$. Nach dem Eindampfen bleibt das *3-Äthyl-6-phenyl-morpholin (VIII g)* als gelbes Öl zurück.

Hydrochlorid: Beim Einleiten von Chlorwasserstoff in eine absol. ätherische Lösung des Öls kristallisiert das nicht hygroskopische *Hydrochlorid von VIII g* in säulenförmigen Kristallen aus. Schmp. 172°. Ausb. 86 mg (52% d. Th.).

$C_{12}H_{17}NO \cdot HCl$ (227.7) Ber. C 63.28 H 7.97 N 6.15 Gef. C 62.98 H 7.84 N 6.45
