

ERNST BIEKERT und THEODOR FUNCK

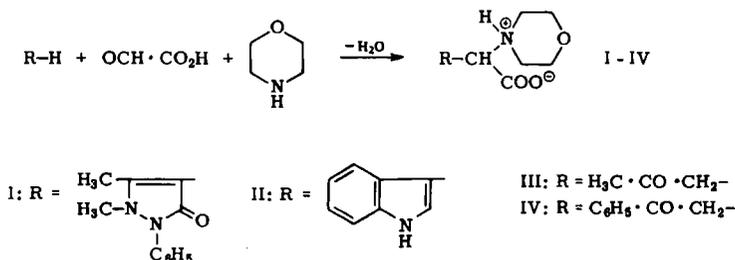
Zur Chemie der Glyoxylsäure, II¹⁾**Mannich-Kondensationen mit Glyoxylsäure²⁾**

Aus dem Max-Planck-Institut für Biochemie, München

(Eingegangen am 2. August 1963)

d,l-Antipyryl-dialkylamino-essigsäuren lassen sich durch Kondensation von Glyoxylsäure, Antipyrin und sekundären Aminen in Dioxan als Lösungsmittel direkt kristallin darstellen. Die Antipyryl-dibenzylamino-essigsäure wird zum *d,l*-Antipyryl-glycin entbenzyliert. Die allgemein zu *N,N*-Dialkyl- α -aminosäuren führende Mannich-Kondensation mit Glyoxylsäure als Carbonylkomponente wird auf andere CH-aktive Komponenten übertragen.

Bei früheren Modellversuchen zur Einführung des α -Aminocarbonsäurerests in CH-aktive Verbindungen hatte sich gezeigt, daß Glyoxylsäure mit Antipyrin und sekundären Aminen in einem Schritt in einer Mannich-Kondensation zu den Antipyryl-dialkylamino-essigsäuren vereinigt werden kann¹⁾. Die dabei entstehenden *N,N*-Dialkyl-aminosäuren waren durch Chromatographie an Ionenaustauschern aus dem Reaktionsgemisch isoliert und gereinigt worden. Trotzdem konnten manche Reaktionsprodukte nur schwer zur Kristallisation gebracht werden. Eine genauere Überprüfung der Aufarbeitungsbedingungen ergab, daß die Kondensationsprodukte gegen Säure empfindlich sind und sich bei der Ionenaustauscherchromatographie teilweise zersetzen²⁾. Daher wurde versucht, die Verwendung von Ionenaustauschern zu umgehen. Es erwies sich dabei als vorteilhaft, die Kondensation in indifferenten Lösungsmitteln wie Dioxan durchzuführen und als Glyoxylsäuresalz anstelle des nach DOEBNER hergestellten Bariumglyoxylats³⁾ Natriumglyoxylat von definierter Zusammensetzung⁴⁾ zu verwenden²⁾. In manchen Fällen führte auch das neuerdings zugänglich gewordene kristallisierte Glyoxylsäure-monohydrat direkt zu kristallisierten Kondensationsprodukten. Die am Antipyrin studierte Mannich-Reaktion der Glyoxylsäure konnte auf andere CH-acide Verbindungen übertragen werden, wie das nachstehende Formelschema zeigt und im folgenden beschrieben wird.



¹⁾ I. Mitteil.: E. BIEKERT und TH. FUNCK, Chem. Ber. 93, 626 [1960].

²⁾ TH. FUNCK, Teil der Dissertat., Univ. München 1961.

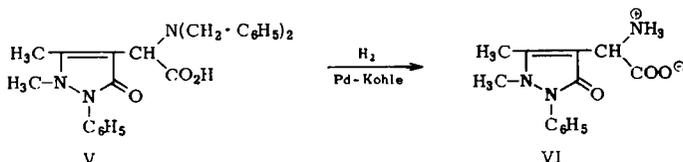
³⁾ O. DOEBNER, Liebigs Ann. Chem. 311, 130 [1900].

⁴⁾ N. S. RADIN und D. E. METZLER, Biochemical Preparations, Bd. 4, S. 60, J. Wiley & Sons, New York 1955.

ANTIPYRYL-DIALKYLAMINO-ESSIGSÄUREN

Als Beispiele für die so abgewandelten Umsetzungen von Glyoxylsäure mit Antipyrin und sekundären Aminen werden die Herstellung der Antipyrin-morpholino-essigsäure (I)¹⁾ und der Antipyrin-piperidino-essigsäure¹⁾ beschrieben.

Auch das schwächer basische Dibenzylamin ließ sich mit Antipyrin und Glyoxylsäure zur säurelabilen *Antipyrin-dibenzylamino-essigsäure* (V) kondensieren: ihr Hydrochlorid konnte nicht rein dargestellt werden. Im IR-Spektrum (KBr) von V überrascht das Auftreten einer C=O-Valenzschwingung bei 1733/cm (5.77 μ), die einer Carboxylgruppe zuzuordnen ist. Danach liegt die Antipyrin-dibenzylamino-essigsäure in kristallinem Zustand im Gegensatz zu den anderen Antipyrin-dialkylamino-essigsäuren¹⁾ nicht als Zwitterion, sondern weitgehend als Aminocarbonsäure V vor.



Bei der hydrogenolytischen Entbenzylierung entsteht aus V nahezu quantitativ *Antipyrin-glycin* (VI). Auf diesem Wege sind auch die am Stickstoff unsubstituierten α -Aminosäuren durch Mannich-Kondensationen mit Glyoxylsäure über die entsprechenden Dibenzylaminosäuren zugänglich.

 β -INDOLYL-MORPHOLINO-ESSIGSÄURE

Wie Antipyrin ist auch Indol für Mannich-Kondensationen als CH-aktive Komponente gut geeignet; die Aminoalkylierung erfolgt dabei stets in der 3-Stellung⁵⁾. Die Umsetzung von Glyoxylsäure und Morpholin mit Indol lieferte die Indolyl-morpholino-essigsäure (II) als kristallisiertes Hydrat; aus der säurelabilen Aminosäure war kein reines Hydrochlorid erhältlich.

In Analogie zu den Reaktionsprodukten der Mannich-Kondensation mit Formaldehyd⁵⁾ ist II die Struktur eines Indol-(3)-Derivats zuzuschreiben. Dafür sprechen auch die im *Avena*-Zylinder-Test gefundenen Wuchsstoffeigenschaften⁶⁾ der Aminosäure.

ACETON UND ACETOPHENON ALS CH-AKTIVE KOMPONENTEN

Besonders häufig sind Aminoalkylierungen von Ketonen beschrieben worden⁷⁾. Für die Kondensationen mit Glyoxylsäure und Morpholin wurden Aceton und Acetophenon als CH-aktive Komponenten ausgewählt.

Mit Aceton, auch als Lösungsmittel, entsteht in guter Ausbeute die α -Morpholino- γ -oxo-valeriansäure (III), identisch mit dem durch Addition von Morpholin an β -Acetyl-acrylsäure hergestellten Präparat. Die Aminosäure III zersetzt sich in Lösung,

5) H. HELLMANN und G. OPITZ, α -Aminoalkylierung, S. 187, Verlag Chemie GmbH., Weinheim/Bergstr. 1960.

6) Für die Durchführung dieser Versuche sei Herrn Dr. M. BUSSE, Botan. Inst. d. Universität München, herzlich gedankt.

7) I. c.⁵⁾, S. 101 ff. und F. F. Blicke in Org. Reactions 1, 303, Wiley & Sons, Inc., New York 1947.

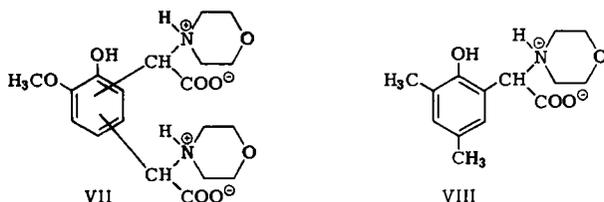
wobei im UV eine ähnliche Absorption auftritt, wie sie für die β -Acetyl-acrylsäure beschrieben worden ist⁸⁾.

Wesentlich schlechter läßt sich Acetophenon mit Glyoxylsäure und Morpholin kondensieren; in Chloroform/Äther erhält man nur ungefähr 30% des Kondensationsproduktes, das mit der von N. H. CROMWELL, P. L. CREGER und K. E. COOK⁹⁾ durch Anlagerung von Morpholin an β -Benzoyl-acrylsäure dargestellten α -Morpholino- β -benzoyl-propionsäure (IV) identisch ist. Sie ist beständiger als das Kondensationsprodukt aus Aceton; ihr Hydrochlorid läßt sich rein darstellen.

PHENOLE ALS CH-AKTIVE KOMPONENTEN

Phenole lassen sich in Analogie zu anderen Aminoalkylierungen am besten in alkalischem Medium mit Glyoxylsäure und Morpholin kondensieren. Ihre *N,N*-Dialkylaminosäuren fallen im allgemeinen als schwer kristallisierende Harze an²⁾ und sind nur schwierig rein darzustellen.

Bei der Kondensation mit Guajacol ließ sich jedoch ein kristallisiertes Bis-[morpholino-carboxy-methyl]-guajacol (VII) isolieren. Daß tatsächlich eine zweifache Substitution des Phenylkerns eingetreten ist, geht aus dem Kernresonanzspektrum¹⁰⁾ hervor: Die Signale der aromatischen Wasserstoffatome treten als Dubletts bei -2.48 und -2.39 ppm¹¹⁾ mit einer Kopplungskonstante von 1.8 Hz auf, was auf die *m*-Stellung der beiden Wasserstoffatome hinweist. Als Singulett werden die tertiären Wasserstoffatome bei -0.83 ppm sichtbar. Das Signal der Methoxygruppe überlagert sich bei ca. 0.8 ppm dem Multiplett der mit einem Sauerstoffatom verknüpften CH₂-Gruppen im Morpholinring. Die dem Stickstoff benachbarten CH₂-Gruppen im Morpholinring bilden eine breite Signalgruppe bei 1.4 ppm. Die Protonenverhältnisse der einzelnen Signale stimmen mit der Konstitution VII überein.



Um eine Zweitsubstitution auszuschließen, wurden Phenole in die Kondensation mit Glyoxylsäure und Morpholin eingesetzt, bei denen nach den Erfahrungen der Mannich-Reaktionen mit Formaldehyd nur eine eindeutige Substitution möglich ist¹²⁾. So lieferte 2,4-Dimethyl-phenol als CH-aktive Komponente eine *N,N*-Dialkylaminosäure VIII, die als Hydrat, als Hydrochlorid und als Additionsverbindung mit 2,4-Dimethyl-phenol gut kristallisiert und für die in Analogie zum Verlauf der Mannich-Kondensation mit Formaldehyd¹³⁾ die Konstitution VIII anzunehmen ist.

⁸⁾ E. SHAW, J. Amer. chem. Soc. **68**, 2510 [1946].

⁹⁾ J. Amer. chem. Soc. **78**, 4412 [1956].

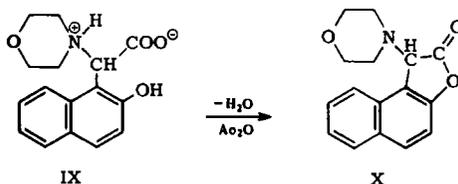
¹⁰⁾ Für die Diskussion des KMR-Spektrums danken wir Herrn Dr. J. SONNENBICHLER, Max-Planck-Institut für Biochemie, München.

¹¹⁾ ppm-Werte bezogen auf das Signal von Wasser.

¹²⁾ l. c.⁵⁾, S. 141 ff.

¹³⁾ K. AUWERS und A. DOMBROWSKI, Liebigs Ann. Chem. **344**, 280 [1906].

Kondensation mit β -Naphthol führt zur Morpholino-[2-hydroxy-naphthyl-(1)]-essigsäure (IX), die als Hydrochlorid kristallisiert. Die freie Aminosäure ist oxydationsempfindlich. Bei Einwirkung von Acetanhydrid auf die freie Aminosäure IX oder bei Umsetzung ihres Hydrochlorids mit Acetanhydrid und Natriumacetat entstand das Phenollacton X, dessen IR-Spektrum eine C=O-Valenzschwingung bei 1802/cm (5.55μ) entsprechend einer Fünfringlacton-Struktur aufweist.



Einen zusätzlichen Strukturbeweis für IX und das Lacton X bietet die weitgehende Ähnlichkeit ihrer UV-Spektren mit denen der [2-Hydroxy-naphthyl-(1)]-essigsäure und des entsprechenden Lactons.

Daß auch Glyoxylsäureester grundsätzlich in gleicher Weise mit CH-aktiven Verbindungen und sekundären Aminen zu den *N,N*-Dialkyl-aminosäureestern umgesetzt werden kann, zeigten Versuche, die an anderer Stelle beschrieben werden sollen.

Herrn Prof. Dr. A. BUTENANDT danken wir herzlich für die Förderung dieser Arbeit. Der STUDIENSTIFTUNG DES DEUTSCHEN VOLKES sind wir für ein Stipendium zu Dank verpflichtet. Den FARBENFABRIKEN BAYER, Leverkusen, der BADISCHEN ANILIN- & SODA-FABRIK, Ludwigshafen, und der KNOLL AG, Ludwigshafen, danken wir für die großzügige Überlassung von Chemikalien.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Mikroanalysen wurden in den mikroanalytischen Laboratorien ALFRED BERNHARDT, Mülheim, und Dr.-Ing. A. SCHOELLER, Kronach, ausgeführt. Die im Silikonölbad bzw. im Aluminiumblock bestimmten Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. UV-Spektren wurden mit dem Beckman-Spektralphotometer DK 2 und IR-Spektren mit dem Perkin-Elmer-Gerät 21 aufgenommen.

Kondensationen mit Antipyrin und Indol

*Antipyrin-morpholino-essigsäure (I)*¹⁾: 3.75 g Natriumglyoxylat (33 mMol) werden in 25 ccm absol. Dioxan aufgeschlämmt und mit 15.0 ccm 2*n* ätherischer H₂SO₄ 1 Stde. lang bei Raumtemperatur gerührt.

In das Gemisch werden unter fortgesetztem kräftigem Rühren innerhalb von 40 Min. 5.5 g Morpholin (63 mMol) in 20 ccm absol. Dioxan und daran anschließend ziemlich rasch 5.64 g Antipyrin (30 mMol) in 25 ccm warmem Dioxan eingetrofft. Während der Zugabe des Antipyrins wird bis zum schwachen Rückfluß erhitzt. Nach kurzer Zeit geht der Niederschlag bis auf die Salze in Lösung. Das Reaktionsgemisch wird dann unter Rühren wieder auf 30 bis 40° abgekühlt und langsam innerhalb von 2 Stdn. soviel äther. HCl eingetrofft, daß eine kleine Probe des Gemisches mit einem Tropfen Wasser pH 4–5 zeigt. Der entstehende klebrige Niederschlag wird durch Zusatz von 50 ccm absol. Äthanol und anschließendes kurzes Erwärmen zum Rückfluß bis auf das anorganische Unlösliche wieder in Lösung gebracht. Danach läßt man abkühlen und noch 5 Stdn. bei Raumtemperatur stehen.

Der auskristallisierte Niederschlag wird abgesaugt und 2 mal mit ungefähr 100 ccm siedendem absol. Äthanol ausgezogen. Aus dem ersten Alkoholauszug kristallisieren im Kühlschrank

3.10 g *I* vom Zers.-P. 206° aus. Die Mutterlauge lieferte weiteres Rohprodukt (0.70 g) mit etwas niedrigerem Zers.-P.

Aus dem zweiten Alkoholauszug werden durch allmähliches Einengen und Stehenlassen bei 0° 1.60 g Rohprodukt erhalten. Auch aus dem Filtrat des Kondensationsrohprodukts lassen sich durch Einengen und fraktionierte Kristallisation noch 0.80 g ziemlich reine Substanz isolieren. Ausb. 6.20 g (61% d. Th.).

*Antipryl-piperidino-essigsäure*¹⁾: 3.75 g *Natriumglyoxylat* (33 mMol) werden analog in Dioxan mit 15.0 ccm 2*n* äther. H₂SO₄, 5.37 g *Piperidin* (63 mMol) und 5.64 g *Antipyrin* (30 mMol) umgesetzt; das Reaktionsgemisch wird durch langsames Zutropfen äther. Salzsäure auf pH 5 eingestellt. Den schmierigen Niederschlag kann man durch Zugabe von 15 ccm Äthanol zum Kristallisieren bringen, der Ansatz bleibt dann einige Stdn. stehen. Danach wird noch einmal kurz zum Rückfluß erhitzt, heiß abgesaugt und das Unlösliche 2mal mit Dioxan gewaschen.

Aus dem Filtrat kristallisieren nach längerem Aufbewahren bei 0° dicke, farblose Kristalldrusen aus. Diese werden abgesaugt und i. Vak. über P₂O₅ und KOH getrocknet. 8.0 g *Antipryl-piperidino-essigsäure* vom Schmp. 145–148° (Zers.). Ausb. 81% d. Th.

Antipryl-dibenzylamino-essigsäure (V): 6.25 g *Natriumglyoxylat* (55 mMol) werden in 40 ccm wasserfreiem Dioxan wie beschrieben mit 25.0 ccm 2*n* äther. H₂SO₄ und mit einer Lösung von 22 g *Dibenzylamin* (111 mMol) in 40 ccm Dioxan umgesetzt. Danach werden unter Rühren 9.40 g *Antipyrin* (50 mMol), in 40 ccm Dioxan unter Erwärmen gelöst, ziemlich schnell eingetropft (Erwärmung des Reaktionsgemisches auf ungefähr 35°). Die entstandene Suspension wird noch 1½ Stdn. bei 35° weitergerührt und dann langsam tropfenweise mit äther. HCl versetzt, bis eine kleine Probe des Ansatzes in Wasser pH 4–5 zeigt.

Das Gemisch bleibt ungefähr 12 Stdn. bei 20° stehen, wird danach kurz durchgerührt, abgesaugt und mit wenig Äther gewaschen. Der Niederschlag wird in 600 ccm Wasser suspendiert und die Aufschlammung einige Zeit auf dem Wasserbad erwärmt. Dann saugt man heiß ab und wäscht mit heißem Wasser, bis im Filtrat kein Sulfat und Chlorid mehr nachweisbar ist. Nach dem Trocknen i. Vak. über P₂O₅ und KOH 16 g (70% d. Th.) *V* vom Zers.-P. 193°.

Zur Reinigung wird in heißem Chloroform gelöst und mit dem gleichen Vol. Petroläther (40–60°) versetzt. Das so gereinigte Produkt schmilzt unter Zers. bei 195°. Zur Analyse kristallisiert man nochmals aus Chloroform/Petroläther um und trocknet i. Hochvak. bei 60°.

C₂₇H₂₇N₃O₃·H₂O (459.5) Ber. C 70.57 H 6.36 N 9.15 Gef. C 70.83 H 5.98 N 8.78
IR-Spektrum (in KBr): Nur schwache Absorption im Bereich 2778–2222/cm (3.6–4.5 μ);
ν_{C=O} 1733/cm (5.77 μ) ν_{COOH}.

Pikrat: Aus Chloroform/Äthanol (10 : 7) gelbe Kristalle mit Schmp. 153° (Zers.).

C₂₇H₂₇N₃O₃·C₆H₃N₃O₇ (670.6) Ber. C 59.10 H 4.51 N 12.53 Gef. C 59.26 H 4.45 N 12.69

Entbenzylierung von V zum Antipryl-glycin (VI): 2.0 g *V* (4.35 mMol) werden, in 100 ccm Methanol mit 200 mg Palladiumkohle (17% Pd) suspendiert, bei 40° innerhalb 3 Stdn. hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat i. Vak. zur Trockene gebracht. Den Rückstand nimmt man in 50 ccm Äthanol auf und läßt mehrere Stdn. bei 0° stehen. Das lufttrockene Kristallisat, 1.06 g *VI*, zeigt Zers.-P. 152°. Aus der Mutterlauge kann durch Zusatz von Essigester noch weiteres Rohprodukt gewonnen werden. Ausb. 97% d. Th. Zur Analyse wird mehrmals aus 80-proz. Äthanol umkristallisiert, Zers.-P. 156°.

C₁₃H₁₅N₃O₃ (261.3) Ber. C 59.76 H 5.79 N 16.08 Gef. C 60.05 H 5.82 N 16.25

Hydrochlorid: 300 mg *VI* werden in 30 ccm Methanol gelöst, bei 0° mit äther. HCl auf pH 0–1 gebracht und i. Vak. bei Raumtemperatur zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird in Äthanol aufgenommen und bis zur schwachen Trübung mit Essigester versetzt. Nach

mehreren Stdn. bei 0° kristallisiert das *Antipyril-glycin-hydrochlorid* als farbloser flockiger Niederschlag aus, 250 mg mit Zers.-P. 196°.

β-Indolyl-morpholino-essigsäure (II): 3.42 g *Natriumglyoxylat* (30 mMol) werden in ungefähr 5 ccm wasserfreiem Dioxan suspendiert und mit 3.00 ccm *Morpholin* (34.5 mMol) 1 Stde. bei Raumtemperatur gerührt.

Dann setzt man 3.51 g *Indol* (30 mMol), gelöst in 15 ccm Dioxan, zu, rührt noch 15 Min. weiter, gibt wenige ccm äther. HCl zu, erwärmt das Gemisch auf 60° und hält während der ganzen Reaktion bei 60–70°. Der pH des Reaktionsgemisches wird nun unter kräftigem Rühren durch langsames Zutropfen äther. HCl allmählich erniedrigt, so daß nach 3 Stdn. pH 7 erreicht ist. Dann werden 20 ccm Dioxan und 10 ccm absol. Äthanol zugesetzt und weiter äther. HCl zugetropft, bis das Reaktionsgemisch nach 5 Stdn. pH 5 zeigt. Man läßt abkühlen, saugt nach einigen Stdn. den Niederschlag ab, wäscht 3 mal mit wenig Dioxan, schlämmt nach dem Trocknen alles (5.3 g) in ungefähr 15 ccm Wasser auf und läßt unter wiederholtem Anreiben einige Stdn. stehen. Der kristalline Niederschlag wird abgesaugt, mit wenig Wasser gewaschen und i. Vak. über P₂O₅ und KOH getrocknet. Man erhält so 3.75 g (47%) *II* in fast farblosen, wasserhaltigen Kristallen vom Zers.-P. 211°.

Zur Analyse wird die Aminosäure in viel Methanol heiß gelöst und die Lösung stark eingengt. Dabei beginnt in der Hitze die Abscheidung fast farbloser Kristalle, Zers.-P. 213–214°. C₁₄H₁₆N₂O₃ · 1/2 H₂O (269.3) Ber. C 62.44 H 6.36 N 10.40 Gef. C 62.85 H 6.55 N 10.21

Das Kristallwasser läßt sich auch durch quantitatives Trocknen bei 80° i. Hochvak. nicht vollständig entfernen.

C₁₄H₁₆N₂O₃ (260.3) Ber. C 64.60 H 6.20 N 10.76 Gef. C 63.73 H 6.38 N 10.52

Das in Äthanol mit äther. Salzsäure dargestellte *Hydrochlorid* zersetzt sich bei 130–140°.

Kondensationen mit Ketonen

α-Morpholino-γ-oxo-valeriansäure (III): 3.42 g *Natriumglyoxylat* (30 mMol) werden mit 2.61 g *Morpholin* (30 mMol) 2 Stdn. bei Raumtemperatur gerührt. Man setzt 2.00 g *Aceton* (34.4 mMol) zu und rührt noch 5 Stdn. weiter. Dann wird das Reaktionsgemisch durch langsames Zutropfen äther. HCl unter Rühren auf pH 6 gebracht, wobei laufend weiteres Aceton zugegeben wird. Zum Schluß beträgt das gesamte Volumen ungefähr 50 ccm. Man läßt noch einige Stdn. stehen, saugt den Niederschlag ab und wäscht ihn mit Aceton.

Nach dem Trocknen wird der Niederschlag (6.6 g) mehrmals mit kochendem absol. Äthanol ausgezogen. Aus den vereinigten Alkoholextrakten gewinnt man durch wiederholtes Einengen und Stehenlassen bei 0° *III* in farblosen Kristallen. Die ersten Fraktionen zeigen Zers.-P. 138°, der in den letzten Fraktionen auf ungefähr 134° absinkt. Ausb. 4.5 g (74% d. Th.).

Zur Analyse wird wiederholt rasch aus Methanol/Essigester umgefällt und i. Hochvak. bei 60° getrocknet.

C₉H₁₅NO₄ (201.2) Ber. C 53.72 H 7.51 N 6.96 Gef. C 53.95 H 7.32 N 7.25

IR-Spektrum (in KBr): Breite, flache Absorption zwischen 2860 und 2000/cm (3.5–5 μ) N–H; 1718/cm (5.82 μ) C=O (Keton); 1623/cm (6.16 μ) CO₂[⊖]. UV-Spektrum (in Methanol): Schwache Schulter um 220 mμ. Nach 24 Stdn. λ_{max} 219 mμ (ε 8100). UV-Spektrum von β-Acetylacrylsäure¹⁴⁾ in Gegenwart äquiv. Mengen Morpholin (in Methanol): λ_{max} 219 mμ (ε 13900).

Addition von Morpholin an β-Acetyl-acrylsäure: 100 mg *Acetyl-acrylsäure*¹⁴⁾ (0.88 mMol) werden unter schwachem Erwärmen in 25 ccm Benzol gelöst und mit 76 mg *Morpholin*, gelöst in wenig Benzol, versetzt. Das Gemisch bleibt einen Tag bei 0° stehen, dann wird das farblose

¹⁴⁾ L. WOLFF, Liebigs Ann. Chem. 264, 246 [1891].

Kristallisat abgesaugt: 135 mg (77% d. Th.) *III* vom Zers.-P. 136°. Der Misch-Schmp. mit dem vorstehenden Produkt zeigt keine Depression. Die IR-Spektren der beiden Verbindungen stimmen völlig überein.

α-Morpholino-β-benzoyl-propionsäure (IV): 3.42 g *Natriumglyoxylat* (30 mMol) werden mit 2.61 g *Morpholin* (30 mMol) umgesetzt, wie oben beschrieben. Dann wird das Gemisch unter fortgesetztem Rühren mit 4.0 g *Acetophenon* (33 mMol) und nach kurzer Zeit mit einer kleinen Menge Chloroform versetzt. Nach mehreren Stdn. bringt man das Reaktionsgemisch durch langsames Zutropfen äther. HCl auf pH 5. Dabei wird durch Zugabe von absol. Methanol ein Zusammenkleben des Niederschlages verhindert. Zum Schluß beträgt das Volumen des Ansatzes ungefähr 30–40 ccm. Man rührt noch einige Stdn., filtriert den Niederschlag ab und dampft das Filtrat i. Vak. ein. Der Rückstand wird durch kurzes Erhitzen auf dem Wasserbad i. Vak. von den höhersiedenden Anteilen befreit und mehrere Stdn. über P₂O₅ und KOH i. Vak. getrocknet. Den harzigen Rückstand nimmt man in warmem Aceton auf und saugt nach längerer Zeit den blaßgelben, kristallinen Niederschlag ab. 1.7 g *IV*, Zers.-P. 161°. Durch Einengen der Mutterlauge werden noch weitere 0.9 g vom Zers.-P. 165° gewonnen. Ausb. 2.6 g (29% d. Th.). Zur Analyse wird mehrmals aus absol. Äthanol umkristallisiert, Zers.-P. 166°. Misch-Schmp. mit der nach l. c.⁹⁾ dargestellten Substanz ohne Depression.

C₁₄H₁₇NO₄ (263.3) Ber. C 63.86 H 6.51 N 5.32 Gef. C 64.17 H 6.68 N 5.25

Hydrochlorid: In die Aufschlammung von 100 mg *IV* (0.38 mMol) in 10 ccm absol. Äthanol leitet man unter Eiskühlung trockenen *Chlorwasserstoff* ein, bis alles gelöst ist. Dann wird bis zur beginnenden Trübung trockener Äther zugesetzt und unter wiederholtem Anreiben bei 0° stehengelassen. Das *IV-Hydrochlorid* bildet einen farblosen kristallinen Niederschlag vom Schmp. 129–132°. Zur Analyse wird noch einmal aus Äthanol/Äther umkristallisiert, Schmp. 132°.

C₁₄H₁₇NO₄·HCl (299.7) Ber. C 56.09 H 6.05 N 4.67 Gef. C 55.95 H 5.91 N 4.39

Kondensationen mit Phenolen

Bis-[morpholino-carboxy-methyl]-guajacol (VII): 1.84 g *Glyoxylsäure-monohydrat* (20 mMol) wurden in 5 ccm Äthanol mit 3.7 ccm *Morpholin* (42 mMol) versetzt und 30 Min. gerührt. Danach löste man in dem Gemisch 1.24 g *Guajacol* (10 mMol) und erhitzte 1 Stde. auf dem Wasserbad. Nach Erkalten wurde mit äthanol. HCl auf pH 4 angesäuert und i. Vak. eingedampft. Der zurückbleibende goldbraune Sirup kristallisierte entweder nach längerer Zeit bei 0° durch oder wurde durch Lösen in warmem Isopropylalkohol und langsames Erkaltenlassen zur Kristallisation gebracht. Rohprodukt 1.4 g (33% d. Th.) vom Zers.-P. 167°. Zur Reinigung löste man heiß in Isopropylalkohol/Wasser (1:1) und versetzte die Lösung nach Erkalten mit dem gleichen Vol. Isopropylalkohol. *VII* kristallisierte in wasserhaltigen, feinen farblosen Nadelbüscheln. Zers.-P. 170°. Zur Analyse wurde nochmals wie oben umkristallisiert und bei 80° i. Hochvak. getrocknet.

C₁₉H₂₆N₂O₈·1/2 H₂O (419.4) Ber. C 54.41 H 6.49 N 6.68 Gef. C 54.48 H 6.46 N 6.80
Äquiv.-Gew. 210 (potentiometr. Titration mit 1 *n* NaOH in Methanol/Wasser (1:1))

UV-Spektrum (in H₂O): λ_{max} (ε) [233] (8670), 288 mμ (3940); (in *n*/10 NaOH): 257 (11 370), 302 mμ (6330).

KMR-Spektrum¹⁵⁾ (in D₂O): –2.48 Dubl. (*J* = 1.8 Hz) und –2.39 Dubl. (*J* = 1.8 Hz) (je 1 Proton) H am Phenylkern; –0.83 Sing. (2 Protonen) >CH, +0.12 Sing. (ca. 0.5 Pro-

¹⁵⁾ Das KMR-Spektrum wurde mit dem Gerät Varian A 60 bei 60 MHz gemessen.

tonen)?; um +0.8 Sing. und Mult. (11 Protonen) —O—CH₃ und —O—CH₂—; um +1.4 ppm¹¹⁾ breite Signalgruppe (8 Protonen) —N—CH₂—.

Morpholino-[2-hydroxy-3.5-dimethyl-phenyl]-essigsäure (VIII): 1.84 g *Glyoxylsäure-mono-hydrat* (20 mMol) werden in 5 ccm Äthanol, wie oben beschrieben, mit 3.7 ccm *Morpholin* (42 mMol) umgesetzt, sodann mit 2.44 g *2.5-Dimethyl-phenol* (20 mMol) und Äthanol bis zur Entstehung einer einheitlichen Lösung versetzt. Diese wird 1 Stde. unter Rückfluß gekocht und i. Vak. eingeengt. Das zurückbleibende Öl nimmt man in einem Gemisch von 50 ccm Benzol und 200 ccm 4 *n* HCl auf, filtriert das entstehende Kristallisat ab und wäscht es mit Benzol und 4 *n* HCl. 3.0 g Aminosäurehydrochlorid, Schmp. 151—156°. Die vom Benzol abgetrennte wäbr. Phase des Filtrats wird noch 2 mal mit 30 ccm Benzol extrahiert und i. Vak. eingeengt. Zur Vervollständigung der Kristallisation bewahrt man über Nacht bei 0° auf und saugt ab. 1.4 g (73% d. Th.) *VIII·HCl*, Schmp. 151—156° (anschl. Zers.). Zur Analyse wird noch 2 mal aus 2 *n* HCl umkristallisiert und bei 80° i. Hochvak. getrocknet. Schmp. 151.5 bis 153° (Zers.).

C₁₄H₁₉NO₄·HCl (301.8) Ber. C 55.72 H 6.68 Cl 11.75 N 4.64

Gef. C 55.76 H 6.53 Cl 11.65 N 4.59

Äquiv.-Gew. 1. Dissoziationsstufe 303 (potentiometr. Titration mit 1 *n* NaOH in wäbr. Lösung)
2. Dissoziationsstufe 301

UV-Spektrum (in Äthanol): λ_{max} (ε) [220] (7500), 288 mμ (2940); (in *n*/10 NaOH): [228] (6500), 290 (2480), [308] (970).

Durch Neutralisation des Hydrochlorids mit der äquiv. Menge *Morpholin* in alkalischer Lösung, Eindampfen der Lösung i. Vak. und Umkristallisieren des Rückstands aus wenig Wasser wird die freie *Morpholino-[2-hydroxy-3.5-dimethyl-phenyl]-essigsäure (VIII)* in kristallwasserhaltigen Nadelchen gewonnen, Zers.-P. 138°. Nach quantit. Trocknen bei 80° i. Hochvak. Schmp. 149—151°.

C₁₄H₁₉NO₄ (265.3) Ber. C 63.38 H 7.22 N 5.28 Gef. C 63.45 H 7.04 N 5.15

Molekülverbindung aus VIII und 2.4-Dimethyl-phenol: Aus einer warmen wäbr. Lösung der freien Aminosäure *VIII* mit der äquiv. Menge *2.4-Dimethyl-phenol*, lange, verfilzte Nadeln, Schmp. 135—136° (aus Wasser).

C₁₄H₁₉NO₄·C₈H₁₀O (387.5) Ber. C 68.20 H 7.54 N 3.62 Gef. C 68.22 H 7.59 N 3.89

Morpholino-[2-hydroxy-naphthyl-(I)]-essigsäure (IX): 3.42 g *Natriumglyoxylat* (30 mMol) werden in 2 ccm Dioxan mit 3.0 ccm *Morpholin* (34 mMol) bei Raumtemperatur gerührt. Nach 2 Stdn. gibt man eine warme Lösung von 4.32 g β-*Naphthol* (30 mMol) in 20 ccm Dioxan zu, erwärmt das Reaktionsgemisch und tropft bei 60° unter kräftigem Rühren langsam äther. HCl ein, wobei nach und nach noch 20 ccm Dioxan zugesetzt werden, bis nach einigen Stdn. eine mit Wasser versetzte Probe des Reaktionsgemisches pH 4—5 zeigt. Nach Entfernen der Heizung wird noch einige Zeit weitergerührt, bis der Ansatz filtrierbar geworden ist. Man saugt ab, wäscht 2 mal mit Dioxan, nimmt den getrockneten Niederschlag in 80 ccm heißem Äthanol auf und filtriert vom Unlöslichen ab. Aus dem Filtrat werden durch Einengen und durch Zusatz von Äther 3.7 g braunes Rohprodukt gewonnen.

Nach dem Umkristallisieren aus Essigester/Methanol bildet *IX* ein hellbraunes Pulver, das unscharf bei ungefähr 124° unter Zers. schmilzt und dessen analytische Werte nicht ganz mit den berechneten übereinstimmen.

C₁₆H₁₇NO₄ (287.3) Ber. C 66.88 H 5.96 N 4.88 Gef. C 65.71 H 5.98 N 4.82

Hydrochlorid: 380 mg Aminosäure *IX* werden, wie für *IV* beschrieben, in das *Hydrochlorid* (330 mg, Zers.-P. 165°) überführt. Zur Analyse wird mehrmals aus 2 *n* HCl umkristallisiert und i. Hochvak. bei 70° getrocknet, Zers.-P. 173—175°.

C₁₆H₁₇NO₄·HCl (323.8) Ber. C 59.35 H 5.60 Cl 10.95 N 4.33

Gef. C 59.43 H 5.53 Cl 10.83 N 4.33

UV-Spektrum (in Äthanol): λ_{\max} (e) 229.5 (64200), [258] (2640), 268 (4100), 278 (5300), 290 (4380), 322 (2480), 335 $m\mu$ (2900); (in $n/10$ NaOH)¹⁶: 243 (54000), [277] (4740), 286 (6100), 296 (4600), 355 $m\mu$ (3900).

Das *Hydrochlorid der Aminosäure IX* läßt sich einfacher nach folgender Vorschrift darstellen: 3.68 g *Glyoxylsäuremonohydrat* (40 mMol) in 25 ccm Äthanol werden mit 7.4 ccm *Morpholin* (84 mMol) 30 Min. bei Raumtemperatur gerührt. Dann setzt man 5.76 g β -*Naphthol* zu, kocht 1 Stde. unter Rückfluß, dampft das Lösungsmittel i. Vak. ab und nimmt den Rückstand in ungefähr 30 ccm 3*n* HCl auf. Die Lösung wird 3 mal mit je 30 ccm Chloroform extrahiert, i. Vak. auf die Hälfte eingengt und mehrere Stdn. im Kühlschrank aufbewahrt. Man saugt das Kristallinat ab, wäscht mit 2*n* HCl und trocknet i. Vak. über P₂O₅ und KOH, Zers.-P. 169–170°; Ausb. 85–90%.

Morpholino-[2-hydroxy-naphthyl-(1)]-essigsäure-lacton (X): 200 mg *Aminosäure IX* werden in 3 ccm *Acetanhydrid* unter Zusatz weniger mg *Natriumacetat* durch schwaches Erwärmen in Lösung gebracht und 6 Stdn. bei Raumtemperatur gehalten. Danach wird die Lösung bei 40° i. Vak. zur Trockene eingedampft und der Rückstand über P₂O₅ und KOH i. Vak. getrocknet. Das braune Harz wird mit ungefähr 4 ccm Methanol versetzt. Beim Anreiben kristallisiert *X* als flockiger Niederschlag aus (30 mg, Zers.-P. 175°), der nach 2maligem vorsichtigem Umkristallisieren aus Methanol Zers.-P. 184° zeigt.

C₁₆H₁₅NO₃ (269.3) Ber. C 71.36 H 5.61 N 5.20 Gef. C 71.55 H 5.81 N 5.69

IR-Spektrum (in KBr): Keine Absorption um 3300/cm (3.0 μ), $\nu_{C=O}$ 1802/cm (5.55 μ) (5-Ring-Enollacton).

UV-Spektrum (in Äthanol): λ_{\max} (e) 226 (44000), 272.5 (3340), 282.5 (4500), 294 (4000), 317 (1930), 326 (1680), 332 $m\mu$ (2540); (in $n/10$ NaOH)¹⁶: 242 (39800), 272 (6900), 284 (8370), [294] (4880), 355 $m\mu$ (3150)¹⁷.

Zur Darstellung des Lactons *X* aus dem Aminosäurehydrochlorid wurden 1.0 g *IX·HCl* (3.1 mMol) in 20 ccm *Acetanhydrid* gelöst, 270 mg wasserfreies *Natriumacetat* (3.3 mMol) zugesetzt und dann mehrere Stdn. bei 20° stengelassen. Danach wurde aufgearbeitet, wie oben beschrieben. 35 mg (10% d. Th.) *Lacton X*, Zers.-P. 174–176°.

Hydrochlorid des Lactons X: Eine geringe Menge des *Lactons* wird, in absol. Äther suspendiert, bei 0° mit äther. *HCl* versetzt. Die Nadeln des *Lactons* gehen rasch in ein mikrokristallines Pulver über, das nach einigen Stdn. abgesaugt wird, Schmp. 185–186°.

UV-Spektrum der *[2-Hydroxy-naphthyl-(1)]-essigsäure*¹⁸ (in Äthanol): λ_{\max} (e) 230 (68300), [260] (2710), 268 (4110), 278 (5200), 290 (4250), 325 (2460), 335 $m\mu$ (2780); (in $n/10$ NaOH)¹⁶: 245 (57200), [277] (4640), 288 (6240), 298 (5030), 355.5 $m\mu$ (3930).

[2-Hydroxy-naphthyl-(1)]-essigsäure-lacton: 100 mg *[2-Hydroxy-naphthyl-(1)]-essigsäure*¹⁸ werden bei 13 Torr auf 160° erhitzt. Nach der rasch beendeten Wasserabspaltung wird abgekühlt und der Rückstand unter Luftausschluß aus wenig Äthanol umkristallisiert, 50 mg bläulich schimmernde Blättchen vom Schmp. 104°.

UV-Spektrum (in Äthanol): λ_{\max} (e) 227 (62000), 270 (3570), 280 (4770), 292 (4180), 316 (1660), 323 (1438), 330 $m\mu$ (2200); (in $n/10$ NaOH)¹⁶: 244.5 (56500), 277 (4870), 286.5 (6440), 297 (5080), 355 $m\mu$ (3950)¹⁷.

¹⁶) In alkalischer Lösung verändert sich die Substanz ziemlich rasch, wobei sich die Absorption im Bereich um 270 $m\mu$ erhöht.

¹⁷) Im Gegensatz zu den Angaben von R. STOERMER, Liebigs Ann. Chem. 313, 91 [1900], sind die Lactone in alkalischer Lösung unbeständig, denn sie liegen nach ihren UV-Spektren als Phenolat-carboxylat vor.

¹⁸) C. O. Guss, J. Amer. chem. Soc. 73, 609 [1951].