

Über die Kondensation von β -Aryl- β -amino-säuren mit δ -Valero- und ϵ -Caprolactimäthern und die Cyclisierungsmöglichkeit der erhaltenen Kondensationsprodukte

VON E. PROFFT UND F.-J. BECKER

Inhaltsübersicht

Durch Kondensation von δ -Valero- bzw. ϵ -Caprolactimäthern mit β -Amino- β -aryl-propionsäuren wurden β -[N-3,4,5,6-Tetrahydro-pyridyl-(2)]- und β -[N-1-Aza-cyclohepten-(1)-yl-(2)]-amino- β -aryl-propionsäuren erhalten. Sie wurden durch Hydrochloride, Methyl- und Äthylesterhydrochloride sowie durch die N-Acetyl-Verbindungen charakterisiert.

Im Falle der β -[N-3,4,5,6-Tetrahydropyridyl-(2)]-amino-propionsäure, der β -[N-3,4,5,6-Tetrahydropyridyl-(2)]- und der β -[1-Aza-cyclohepten-(1)-yl-(2)]-amino- β -phenyl-propionsäure gelang die Cyclisierung zu den entsprechend substituierten 1,2-Tetra- bzw. 1,2-Pentamethylen-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyrimidinen.

Das Verfahren von RODIONOW zur Gewinnung von β -Amino- β -aryl-propionsäuren konnte durch Einführung von Ammoniumacetat als Ammoniakdonator verbessert und auf eine Anzahl weiterer Aldehyde ausgedehnt werden.

Das Verfahren von TANIYAMA, TAKATA und SAYAMA zur Darstellung von δ -Valerolactam aus Tetrahydrofuran und Acetylchlorid über ω -Chlor-n-butylacetat, ω -Cyan-n-butylacetat und δ -Valerolacton wurde mit Erfolg auf größere Ansätze angewandt.

Cyclische Lactimäther, basisch reagierende, unangenehm riechende und wasserunlösliche Substanzen, vom Typ des ϵ -Capro- bzw. δ -Valerolactimäthers sind sehr reaktionsfähige Verbindungen, die sich äußerst leicht mit Alkoholen, Aminen¹⁾, Sulfonamiden²⁾, Säurehydraziden³⁾ und Aminocarbonsäuren⁴⁾ umsetzen lassen. Die Alkoxygruppe kann jedoch nicht nur durch den Aminrest oder Wasserstoff ersetzt werden, sondern ist so reaktionsfähig, daß Verbindungen, die aktive Methylengruppen enthalten, z. B. Acetessigeste, Cyanessigeste, Acetylaceton, Malonsäureester, Barbitur-

1) P. SCHLACK, Am. Pat. 2356622 v. 22. 8. 1944; C. A. **39**, 1420 (1945); R. E. BENSON u. T. L. CAIRNS, J. Amer. chem. Soc. **70**, 2115 (1948).

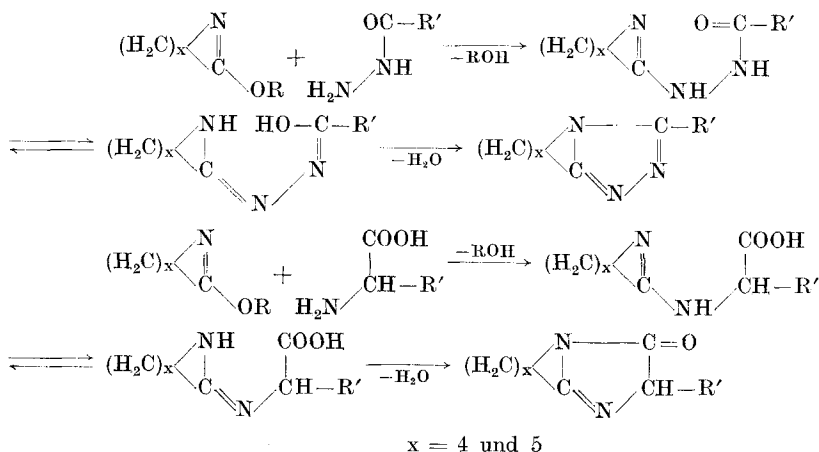
2) S. PETERSEN, Angew. Chem. **64**, 602 (1952).

3) S. PETERSEN u. E. TIETZE, Ber. dtsch. chem. Ges. **90**, 909 (1957).

4) S. PETERSEN u. E. TIETZE, A. **623**, 166 (1959).

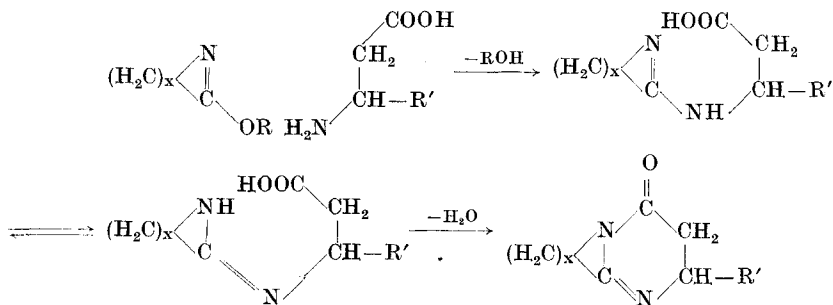
säure, Nitroalkane oder Pyrazolone mit Lactimäther unter Ausbildung einer C—C-Bindung reagieren²⁾).

Besonders interessant im Hinblick auf die Synthese heterocyclischer Ringsysteme erscheinen Kondensationen mit Säurehydraziden³⁾ und mit Aminocarbonsäuren⁴⁾, die trotz ihrer geringeren Basizität analog den primären Aminen reagieren:

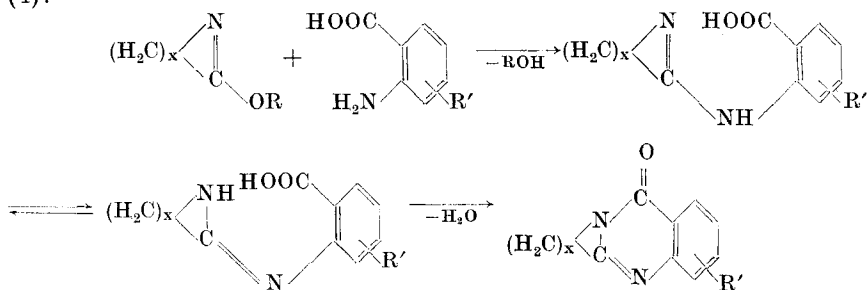


Allen diesen Kondensationen ist die zunächst statthabende Abspaltung von Alkohol gemeinsam, die in den letztgenannten Fällen zu amidrazon- bzw. amidinartigen offenkettigen Verbindungen führt, die durch nachfolgende Wasserabspaltung unter mehr oder minder leichten Bedingungen in heterocyclische Ringsysteme übergehen.

Bei der Kondensation von Lactimäthern mit Aminocarbonsäuren sind mehrere Reaktionsmöglichkeiten zu unterscheiden. So führt der Umsatz mit α -Aminocarbonsäuren unter nachfolgendem Ringschluß zu 4-substituierten 1,2-Polymethylen-5-oxo-imidazolen, während aus β -Aminocarbonsäuren 1,2-Polymethylen-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydro-pyrimidine zugänglich sind:



Aromatische *o*-Aminocarbonsäuren gestatten schließlich, die Darstellung von verschieden substituierten 2,3-Polymethylen-3,4-dihydro-chinazolonen-(4):



Selbst heterocyclische *o*-Aminocarbonsäuren, sowie Diaminodicarbonsäuren sind dieser Kondensation fähig, wobei entsprechende 5- bzw. 8-Aza-chinazolone-(4) bzw. den Amidinen gleichartige bis-Verbindungen erhalten werden.

Die Amidinbildung erfolgt in allen Fällen glatt und bei niedriger Temperatur, z. B. bei Erhitzen in siedendem Methanol. Während unter diesen Reaktionsbedingungen mit aliphatischen Aminocarbonsäuren stets amidinartige Verbindungen erhalten werden, deren Carboxylgruppe nicht in Reaktion getreten ist, führt der Umsatz mit *o*-Aminocarbonsäuren über diese Stufe hinweg unter Selbsterwärmung zu den ringgeschlossenen Verbindungen. Es erfolgt hier also durch Prototropie, Valenzverschiebung und Wasserabspaltung eine spontane Cyclisierung.

Eine nachfolgende Cyclisierung der aus aliphatischen α - oder β -Aminocarbonsäuren erhaltenen Amidine kann erst durch relativ energische Bedingungen erzwungen werden. Die Verbindungen werden dazu im Hochvakuum erhitzt, oder man spaltet durch Azeotropdestillation mit Di- oder Trichlorbenzol ein Mol Wasser ab. Die Ausbeuten sind hierbei vielfach mäßig.

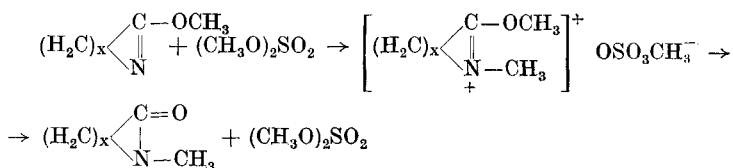
Steht die Aminogruppe weiter als zwei C-Atome von der Carboxylgruppe entfernt, so erfolgt zwar auch Wasserabspaltung, aber infolge der geringen Bildungstendenz höhergliedriger Ringsysteme tritt keine Cyclisierung, sondern Polykondensation unter Verharzung ein.

Wir erstrebten, 1,2-Tetra- und 1,2-Pentamethylen-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyrimidine durch Kondensation von δ -Valero- bzw. ϵ -Caprolactimäthern mit β -Aminocarbonsäuren und nachfolgenden Ringschluß zu synthetisieren. Die Kondensation sollte ferner auf β -Amino- β -aryl-propionsäuren ausgedehnt werden, die zu den entsprechenden 4-aryl-substituierten 1,2-Tetra- bzw. 1,2-Pentamethylen-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydro-pyrimidinen führt.

Wir überprüften weiterhin das von TANIYAMA, TAKATA und SAYAMA⁵⁾ beschriebene Verfahren zur Darstellung von δ -Valerolactam aus Tetrahydrofuran und Acetylchlorid über ω -Chlor-*n*-butylacetat, ω -Cyan-*n*-butylacetat und δ -Valerolacton bezüglich seiner Anwendungsmöglichkeit auf größere Ansätze und auf seine Eignung zur Darstellung der Valerolactimäther.

δ -Valero- und ϵ -Caprolactimäther

Cyclische Lactimäther können durch Alkylierung der Lactame mit äquimolaren Mengen von Dimethyl- oder Diäthylsulfat in siedendem Benzol in Ausbeuten von 60–70% erhalten werden⁶⁾⁷⁾. Verwendet man dagegen einen nur geringfügigen Überschuß an Dialkylsulfat, so erhält man ausschließlich die N-Alkylverbindungen. Hierbei wird wahrscheinlich primär der Lactimäther gebildet, der durch überschüssiges Dialkylsulfat am Stickstoff quaterniert wird und unter Bildung von N-Alkylactam zerfällt:



Mit weitaus besseren Ausbeuten von oft über 90% verläuft die Alkylierung mittels Triäthylxoniumfluoroborat nach dem Verfahren von MEERWEIN⁸⁾. Hierbei bilden sich zunächst die Fluorborate der O-Alkyläther, meist in kristallisierter, reiner Form, die durch Behandeln der Salze mit wäßrigen Alkalien in die freien Lactimäther gespalten werden. Weiterhin sind Verfahren zur Gewinnung der Lactimäther aus den entsprechenden cyclischen Ketonen mittels der SCHMIDT'schen⁹⁾ oder der BECKMANN'schen Umlagerung¹⁰⁾ in Gegenwart von Alkohol in weniger guten Ausbeuten bekannt.

δ -Valerolactam, Piperidon(2)

δ -Valerolactam wurde erstmals 1888 von SCHOTTEN durch Erhitzen von δ -Aminovaleriansäure über den Schmelzpunkt hergestellt¹¹⁾. Seitdem sind

⁵⁾ M. TANIYAMA, T. TAKATA u. K. SAYAMA, J. chem. Soc. Japan, ind. Chem. Sect. (Kogyo Kagaku Zassi) **59**, 543 (1956).

⁶⁾ O. CERVINKA, Chem. Listy **52**, 1145 (1958).

⁷⁾ R. E. BENSON u. T. L. CAIRNS, J. Amer. chem. Soc. **70**, 2115 (1948).

⁸⁾ H. MEERWEIN u. Mitarb., J. prakt. Chem. (2) **147**, 257 (1937); H. MEERWEIN u. Mitarb., J. prakt. Chem. (2) **154**, 83 (1940).

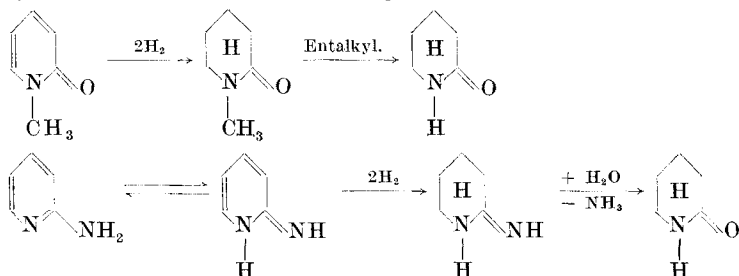
⁹⁾ K. F. SCHMIDT u. P. ZUTAVERN, DRP 488477 (1926), Knoll & Co., Frdl. **18**, 3048.

¹⁰⁾ K. F. SCHMIDT u. P. ZUTAVERN, DRP 532969 (1929), Knoll & Co., Frdl. **18**, 3050.

¹¹⁾ C. SCHOTTEN, Ber. dtsh. chem. Ges. **21**, 2235 (1888).

zahlreiche Darstellungsverfahren bekannt geworden¹²⁾. So ist es z. B. durch Erhitzen von δ -Chlorvaleriansäure mit wäßrigem Ammoniak im Autoklaven auf 275°¹³⁾ oder durch katalytische Hydrierung des γ -Cyanbuttersäuremethylesters bei 90° und 200 at erhältlich¹⁴⁾. Aus Cyclopentanon wird es durch SCHMIDTSche Reaktion¹⁵⁾ oder durch BECKMANN-Umlagerung¹⁶⁾¹⁷⁾ erhalten.

Auch aus Heterocyclen ist δ -Valerolactam darstellbar. So erhält man aus N-Methyl-pyridon(2) durch katalytische Hydrierung N-Methyl- δ -valerolactam¹⁸⁾ und durch Hydrierung von 2-Aminopyridin 2-Iminopiperidin, das durch Hydrolyse in Piperidon(2) übergeht¹⁹⁾:



Die Oxydation von N-Acyl-piperidin mit Kaliumpermanganat führt zu N-Acyl- δ -valeriansäure, die durch Cyclisierung in Eisessig in N-Acyl-piperidon-(2) überführt wird²⁰⁾.

Schließlich ist auf die Darstellung des δ -Valerolactams aus Tetrahydrofuran und Acetylchlorid über ω -Chlor-n-butylacetat, ω -Cyan-n-butylacetat und δ -Valerolacton hinzuweisen²¹⁾.

Am wirtschaftlichsten sind zweifellos die Verfahren, die auf dem leicht zugänglichen Tetrahydrofuran basieren. Eine Reihe von Faktoren, so die Verwendung von Hochdruck-Schüttelautoklaven in zwei Stufen des Verfahrens und die äußerst leicht Polymerisierbarkeit des δ -Valerolactons, stehen der unbeschränkten Anwendung dieser Arbeitsweise, zumindest im Laboratorium, entgegen.

¹²⁾ H. SCHNELL u. J. NENTWIG, „Method. d. org. Chem.“ (Houben-Weyl), Bd. 11/2, 529, G. Thieme Verlag Stuttgart, 1958, 4. Aufl.

¹³⁾ K. FISCHER u. H. OBERRAUCH, DBP (1953) 935 485, C. 1956, 7660.

¹⁴⁾ W. REPPE u. M. KRÜGER, DRP 915568 (1941), C. 1946 I, 1486.

¹⁵⁾ J. v. BRAUN u. A. HEYMONS, Ber. dtsh. chem. Ges. **63**, 502 (1930).

¹⁶⁾ O. WALLACH, A. **312**, 187 (1900), A. **346**, 249 (1906).

¹⁷⁾ A. NOVOTNY, Collect. czechoslov. chem. Commun. **23**, 1570 (1958).

¹⁸⁾ N. J. LEONARD u. E. BARTHEL, J. Amer. chem. Soc. **71**, 3098 (1949).

¹⁹⁾ T. B. GRAVE, J. Amer. chem. Soc. **46**, 1468 (1924).

²⁰⁾ C. SCHOTTEN, Ber. dtsh. chem. Ges. **21**, 2235 (1888).

²¹⁾ M. TANIYAMA, T. TAKATA u. K. SAYAMA, J. chem. Soc. Japan, ind. Chem. Sect. (Kogyo Kagaku Zasshi) **59**, 543 (1956) (Original japanisch), C. 1960, 6836.

Für präparative Zwecke ist das Verfahren von NOVOTNY¹⁷⁾, das von Cyclopentanon²²⁾ ausgeht, mehr zu empfehlen. Es bedient sich auch der BECKMANNschen Umlagerung des Cyclopentanonoximes, umgeht aber die umständliche und zeitraubende Isolierung des Oximes dadurch, daß Bildung und Umlagerung des Oximes kontinuierlich durchgeführt werden.

β -Amino- β -aryl-propionsäuren

Da viele ungesättigte Verbindungen, namentlich aromatische, α,β -ungesättigte Carbonsäuren, weder Ammoniak noch Amine anlagern, kommt der Kondensation aromatischer Aldehyde mit Malonsäure in Gegenwart von Ammoniak, die zu β -Amino- β -aryl-propionsäuren führt, besondere Bedeutung zu²³⁾. Ein von MANNICH und KATHER beschriebenes Verfahren geht von Alkylmalonsäuren, Formaldehyd und Ammoniak bzw. Aminen aus²⁴⁾ 25). Die Kombination der genannten Verfahren führt zu einer fast universellen Methode, eine Vielzahl β -Aminocarbonsäuren zugänglich zu machen. In der vorliegenden Arbeit wurde fast ausschließlich von dieser Möglichkeit Gebrauch gemacht.

Die nachteilige Verwendung alkoholischer Ammoniaklösungen, die ihrer geringen Titerbeständigkeit wegen eine nur ungenaue Dosierung zuläßt und bei Überschuß zu den entsprechenden Diamiden bzw. Diammoniumsalzen der β -Amino-isobornsteinsäuren, bei Unterschuß zu den analogen Zimtsäuren führt, konnte verbessert und umgangen werden:

Zuerst wird die halbe Menge Malonsäure mit alkoholischem Ammoniak gegen Phenolphthalein neutralisiert. Die zweite Hälfte Malonsäure und der Aldehyd werden alsdann hinzugefügt und die Kondensation durch mehrstündiges Kochen unter Rückfluß vollzogen. Hierdurch erübrigt sich das meist zeitraubende Aufarbeiten der Reaktionsprodukte, da nunmehr die β -Amino- β -aryl-propionsäuren in fast reiner Form aus der alkoholischen Lösung auskristallisieren.

Die Einführung von Ammoniumacetat als Ammoniakdonator wurde erprobt und ergab bei Verwendung stöchiometrischer bis eineinhalbfacher Mengen sehr gute Ergebnisse. Die bequemere Handhabung des Ammoniumacetates läßt die in einigen Fällen um $1/2$ –1 Std. verlängerte Reaktionszeit kaum ins Gewicht fallen, da dieser der Fortfall des zeitraubenden Aufarbeitens der Reaktionsprodukte entgegensteht. Die Ausbeuten sind ebenso gut wie die beim Arbeiten mit Ammoniak. In einigen Fällen wurden sogar bessere Ausbeuten erzielt, was teils in der Beeinflussung der Nebenproduktbildung,

²²⁾ Org. Syntheses, Coll. Vol. I, 192 (1944).

²³⁾ W. M. RODIONOW u. E. A. POSTOVSKAJA, J. Amer. chem. Soc. **51**, 841 (1929).

²⁴⁾ C. MANNICH u. B. KATHER, Ber. dtsh. chem. Ges. **53**, 1368 (1920).

²⁵⁾ C. MANNICH u. B. KATHER, Ber. dtsh. chem. Ges. **55**, 3486 (1922).

teils in der Löslichkeit der β -Aminocarbonsäuren in Alkohol begründet ist. Während man bei der Verwendung alkoholischer Ammoniaklösungen feststehenden Gehaltes von vornherein an eine bestimmte Lösungsmittelmenge gebunden ist, gestattet das Arbeiten mit Ammoniumacetat, die Lösungsmittelmenge so zu variieren, daß einerseits die gelöste Restmenge an β -Amino- β -aryl-propionsäure klein gehalten, zum anderen das Optimum an Reinheit erzielt wird.

Das so modifizierte Verfahren konnte mit Erfolg auf Benzaldehyd, Anisaldehyd, p-Hydroxybenzaldehyd, o- und m-Nitrobenzaldehyd angewandt werden. Einige sonst nur umständlich zu erhaltende β -Amino- β -aryl-propionsäuren wurden somit leicht zugänglich. Reine, frisch destillierte oder umkristallisierte Aldehyde sind für das Gelingen der Reaktion ausschlaggebend.

Beim Versuch, das Verfahren auf Vanillin und o-Vanillin zu übertragen, wurden ebenfalls in sehr glatt verlaufender Reaktion Kondensationsprodukte erhalten. Die Analyse zeigte jedoch, daß nicht die erwarteten β -Vanillyl- und β -(o-Vanillyl)- β -aminopropionsäuren entstanden sind, sondern Substanzen, die offensichtlich statt der Hydroxygruppe eine Aminogruppe besitzen. Das ist erklärlich, da sich im allgemeinen die Hydroxygruppe der Vanilline durch erhöhte Reaktivität auszeichnet. Die analysenreine Darstellung dieser Substanzen gelang jedoch nicht, da sie sich durch Schwerlöslichkeit in fast allen Lösungsmitteln außer Wasser und durch eine erhöhte Labilität auszeichnen, die sich bereits beim Umkristallisieren durch Ammoniakabspaltung äußert.

β -Amino- β -aryl-isobersteinsäuren (β -Amino- β -aryl- α , α' -dicarbonsäuren)

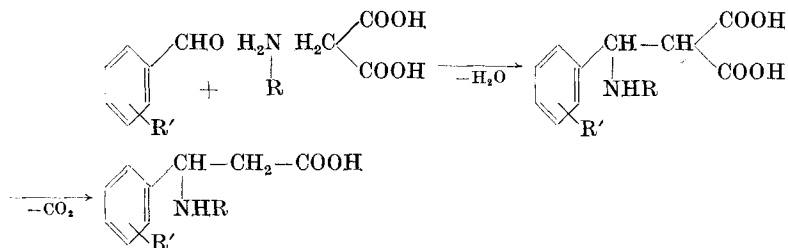
Die als Zwischenprodukte nach dem oben beschriebenen Verfahren auftretenden β -Amino- β -aryl-isobersteinsäuren lassen sich durch geeignete Arbeitsweise fassen. Man gibt zu der nach der Neutralisation gekühlten Lösung von Ammoniummalonat in Alkohol die ebenfalls gut gekühlte Lösung des Aldehyds und der zweiten Hälfte von Malonsäure in Alkohol. Hierbei fällt die β -Amino- β -aryl-isobersteinsäure fast augenblicklich aus. Die in Substanz isolierten β -Amino- β -aryl-isobersteinsäuren sind relativ beständig. So vertragen sie Erhitzen auf 100–200°, ohne zu decarboxylieren. In Lösungsmitteln dagegen erfolgt bereits bei 20° merkliche Kohlendioxid-Entwicklung, vervollständigt durch mehrstündiges Kochen.

β -(N-Alkylamino)- β -aryl-propionsäuren

Verwendet man statt Ammoniak oder Ammoniumacetat primäre Amine, so erhält man nach der bei der Darstellung der β -Amino- β -aryl-propionsäuren

gegebenen Vorschrift die entsprechenden β -(N-Alkylamino)- bzw. β -(N-Arylamino)- β -aryl-propionsäuren :

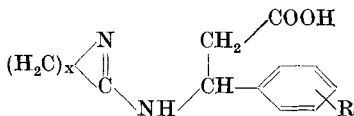
Die Anwendung von sekundären Aminen führt entsprechend zu den β -(N-Dialkyl-amino)- bzw. β -(N-Diarylamino)- β -aryl-propionsäuren.



Kondensation des δ -Valero- und des ε -Caprolactimäthers

a) Kondensation mit β -Amino- β -aryl-propionsäuren

Die Kondensation der verschiedenen β -Amino- β -aryl-propionsäuren mit δ -Valero- oder ε -Caprolactimäther führt zu den entsprechenden offenkettigen Amidinen, β -[N-3,4,5,6-Tetrahydro-pyridyl-(2)]- und β -[N-1-Aza-cyclohepten-(1)yl-(2)]-amino- β -aryl-propionsäuren :

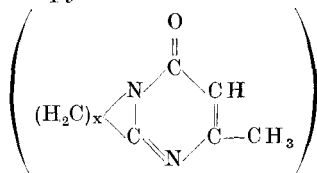


Sie vollzieht sich bereits durch mehrtägiges Stehen bei Zimmertemperatur, besser durch 1–2stündiges Erhitzen in siedendem Methanol. Längeres Erhitzen oder die Verwendung höhersiedender Lösungsmittel erweisen sich als unzuweckmäßig, da hierdurch die unerwünschte Ammoniakabspaltung aus den β -Amino- β -aryl-propionsäuren sowie die thermische Isomerisierung der Lactimäther zu den N-Alkyl-lactamen begünstigt wird. Die Kondensationsprodukte, meist kristallisierte Verbindungen, scheiden sich aus der Lösung aus oder können daraus mit Glykolmonomethylätheracetat oder Diäthyläther gefällt werden. Die Amidine sind in Wasser leicht löslich und ihre wäßrigen Lösungen zeigen einen pH-Wert zwischen 6 und 7; sie schmelzen bei hoher Temperatur und unter Zersetzung, besitzen einen bitteren Geschmack und bilden mit Chlorwasserstoff stabile, kristallisierte Salze.

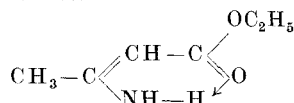
Die Kondensation gelang in allen untersuchten Fällen. Lediglich bei Verwendung von β -(o-Nitrophenyl)- β -amino-propionsäure konnte keine Reaktion beobachtet werden. Dies hängt offensichtlich mit einer intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung zusammen, die die für die Kondensation erforderliche freie Aminogruppe maskiert.

b) Kondensation mit β -Amino-crotonsäureäthylester

Neben gesättigten β -Aminocarbonsäuren wurde versucht, auch ungesättigte mit Lactimäthern zu kondensieren. Bei Verwendung von β -Amino-crotonsäureäthylester wären nach erfolgtem Ringschluß 1,2-Polymethylen-4-methyl-6-oxo-1,6-dihydro-pyrimidine zu erwarten:



Es trat jedoch keine Kondensation ein. Dieses Reaktionsverhalten steht im Widerspruch zu den sehr leicht verlaufenden Kondensationen der gesättigten β -Aminocarbonsäuren. Man kann wohl annehmen, daß die Doppelbindung dieses abnorme Verhalten bedingt, die eine beträchtliche Abschwächung der Basizität des β -Aminocrotonsäureäthylesters bewirkt, so daß keine Kondensation mehr möglich ist. Vielleicht spielen auch sterische Einflüsse, bedingt durch die cis-trans-Isomerie des β -Amino-crotonsäureäthylesters, eine gewisse Rolle. Das Ausbleiben der Kondensation mit Lactimäthern kann auch auf Ausbildung eines Chelatringes zwischen Aminogruppe und Carbonylgruppe zurückzuführen sein:



Bemühungen, durch Verwendung von Malonamidsäure β -[N-3,4,5,6-Tetrahydropyridyl-(2)]-amino- β -oxo-propionsäure bzw. β -[N-1-Aza-cyclohepten-(1)yl-(2)]-malonamidsäure und daraus durch nachfolgenden Ringschluß 1,2-Tetra- bzw. 1,2-Pentamethylen-4,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-pyrimidine zu erhalten, scheiterten ebenfalls an der durch die benachbarte Carbonylgruppe geschwächten Basizität.

c) Kondensation mit β -Aminoäthanol

Die Kondensation von δ -Valero- und ϵ -Caprolactimäther mit β -Aminoäthanol erfolgt glatt bereits ohne Lösungsmittel in der Wärme. Die erhaltenen β -[N-3,4,5,6-Tetrahydropyridyl-(2)]- und β -[N-1-Aza-cyclohepten-(1)yl-(2)]-aminoäthanoole sind stark basisch reagierende Substanzen, die begierig Wasser und Kohlendioxyd aus der Luft anziehen.

d) Kondensation mit β -(N-Alkylamino)- β -aryl-propionsäuren

Im Falle der β -(N-Butylamino)- und der β -(N-Benzylamino)- β -phenyl-propionsäure wurde versucht, durch Kondensation mit δ -Valero- bzw. ϵ -

Caprolactimäther direkt die N-Alkyl-amino- β -aryl-propionsäuren zu gewinnen. Selbst nach 15stündigem Erhitzen unter Rückfluß konnte kein Umsatz festgestellt werden. Dieses Reaktionsverhalten ist nur durch die infolge der N-Alkylierung bzw. N-Benzoylierung eingetretenen Abnahme der Basizität der β -Aminocarbonsäuren sowie durch eine evtl. sterische Behinderung durch diese Gruppen zu verstehen.

Derivate der β -[N-3,4,5,6-Tetrahydropyridyl-(2)]- und der β -[N-1-Azacyclohepten-(1)yl-(2)]-amino- β -aryl-propionsäuren

a) Hydrochloride

Alle durch Kondensation erhaltenen Substanzen bilden mit Chlorwasserstoff stabile, gut kristallisierende Hydrochloride.

b) Säurechlorid-Hydrochloride

Die Hydrochloride der Säurechloride sind durch Einwirkung von Thionylchlorid auf die Amidine erhältlich.

Man trägt sie in Thionylchlorid ein oder gibt dieses zu der in Chloroform suspendierten Säure. Sie sind zumeist farblose, kristallisierte Verbindungen, zeigen die üblichen Eigenschaften von Säurechloriden höherer Carbonsäuren. Sie rauchen nicht an der Luft, reagieren kaum mit kaltem Wasser und besitzen trotz der Hydrochloridbildung einen etwa 40–50° tieferen Schmelzpunkt als die ihnen zugrunde liegenden β -Aminocarbonsäuren.

c) Ester-Hydrochloride

Durch Erhitzen mit absoluten Alkoholen gehen die letzteren in analoge Ester-Hydrochloride über. In Lösung weisen sie typisch angenehmen Estergeruch auf. Die kristallisierten, farblosen und stabilen Ester-Hydrochloride besitzen ebenfalls hohe, geringfügig von den zugrunde liegenden β -Aminosäuren abweichende Schmelzpunkte.

d) N-Acetyl- β -aminosäuren

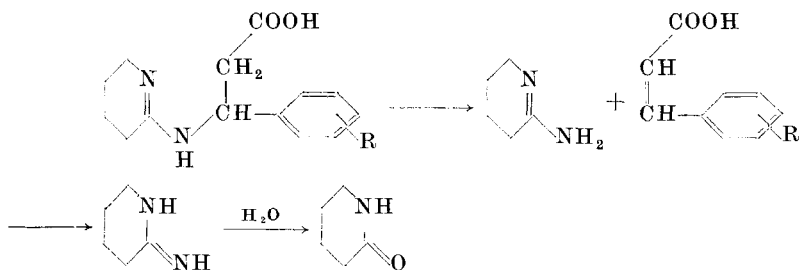
Die Acetylierung der β -Aminocarbonsäuren gelingt leicht durch Hinzufügen von Acetylchlorid zu der alkalischen Lösung der β -Aminocarbonsäuren. Nach erfolgter Acetylierung wird mit verdünnter Salzsäure angesäuert, wobei sich die N-Acetyl- β -aminocarbonsäuren ausscheiden.

Eine analoge Benzoylierung ist ebenfalls möglich, jedoch ist die Trennung der β -(N-Benzoyl-amino)-carbonsäuren von der bei der Reaktion entstehenden Benzoesäure wegen der nahezu gleichen Löslichkeiten sehr erschwert.

(Verschiedentlich wurden statt der erwarteten N-Acetylverbindungen stickstofffreie, niedrig schmelzende, farblose Substanzen erhalten, die nicht weiter untersucht wurden.)

Cyclisierung der N-substituierten β -Amino- β -aryl-propionsäuren zu 1,2-Tetra- und 1,2-Pentamethylen-1,4,5,6-tetrahydropyrimidinen

Alle durch Kondensation von β -Amino- β -aryl-propionsäuren mit Lactim-äthern erhaltenen amidartigen Verbindungen besitzen eine Carboxylgruppe, die nicht in Reaktion getreten ist. Erst durch relativ energische Bedingungen kann eine nachfolgende, unter Prototropie, Valenzverschiebung und Wasserabspaltung vor sich gehende Cyclisierung erreicht werden. Im Falle der aus α -Aminocarbonsäuren erhaltenen Amidine genügt hierzu Erhitzen im Hochvakuum oder Azeotropdestillation mit Di- oder Trichlorbenzol. Im vorliegenden Falle jedoch konnte durch Destillation im Hochvakuum kein Ringschluß erreicht werden, es wurden nur Zersetzungsprodukte beobachtet (Ammoniak, stickstoffhaltiges Harz und stickstofffreie, angenehm riechende Substanzen). Letztere erwiesen sich als die den jeweiligen β -Aminocarbonsäuren zugrunde liegenden, substituierten Zimtsäuren. Die Art der Spaltprodukte, besonders aber das Auftreten von Ammoniak, deutet darauf hin, daß die allgemein bei β -Aminocarbonsäuren beobachtete Tendenz zur Ammoniakabspaltung (bei N-substituierten β -Aminocarbonsäuren erfolgt Abspaltung von Amin) unter Bildung von Acrylsäuren auch für diese Substanzen besteht. Die Reaktionsfolge kann man sich hierbei vielleicht so vorstellen, daß im Falle der aus δ -Valerolactimäther und β -Amino- β -aryl-propionsäuren erhaltenen Amidine primär eine Aufspaltung in Zimtsäure und 2-Amino-3,4,5,6-tetrahydropyridin erfolgt. Letzteres stabilisiert sich sofort zu 2-Iminopiperidin, das durch Hydrolyse in δ -Valerolactam zerfällt. Das δ -Valero- bzw. das ϵ -Caprolactam erleiden bei dieser Temperatur Polykondensation, die zu den beobachteten Harzen führt:



Auch die etwas schonendere Wasserabspaltung durch Azeotropdestillation mittels Dichlorbenzol, die das beim Destillieren von Feststoffen infolge der geringen Wärmeleitfähigkeit bedingte Überhitzen und durch Anwendung des RUGGLI-ZIEGLERschen Verdünnungsprinzipes die unerwünschte intermolekulare Kondensation, die die Bildung von Harzen verursacht, vermeidet, führte zu gleichen Ergebnissen. Dieser Arbeitsweise steht zudem eine beträchtliche Dampflichkeit der β -[N-3,4,5,6-Tetrahydropyridyl-(2)]-

und der β -[N-1-Aza-cyclohepten-(1)yl-(2)]-amino- β -aryl-propionsäuren mit Dichlor- und Trichlorbenzol entgegen.

Nur in drei besonders ausgezeichneten Fällen konnte Ringschluß erzielt werden.

Für das unterschiedliche Verhalten der aromatischen o-Aminocarbonsäuren und der aliphatischen Aminocarbonsäuren bei der Cyclisierung ist sicherlich der graduelle Unterschied in der Betainbildungstendenz der durch die Kondensation entstandenen cyclischen Amidine verantwortlich. Je stärker die Neigung zur Betainbildung ist, desto erschwerter wird die für die Cyclisierung erforderliche Valenzverschiebung vor sich gehen. Da bei den aromatischen o-Aminocarbonsäuren das einsame Elektronenpaar des Stickstoffatoms mit den π -Elektronen des aromatischen Kernes in Wechselwirkung tritt, erfährt das Stickstoffatom eine Positivierung, die eine Abschwächung der Betainbildungstendenz verursacht. Zudem besitzen die Amino- und die Carboxylgruppe der aromatischen o-Aminocarbonsäuren bereits die für die Cyclisierung notwendigen Valenzwinkel. Beide Einflüsse bewirken die äußerst leichte Cyclisierung, die das Fassen der offenkettigen Kondensationsprodukte nur unter bestimmten Arbeitsbedingungen zuläßt.

In der Reihe der aliphatischen Aminocarbonsäuren ist die Tendenz zur Bildung der Betaine ausgeprägter; sie nimmt mit zunehmender Entfernung der Carboxylgruppe von der Aminogruppe ab. Demnach sollte die Cyclisierung der β -Aminocarbonsäuren gegenüber der α -Aminocarbonsäuren begünstigt sein. Nach der BAYERSchen Spannungstheorie und aus den Ringbildungsinkrementen folgt, falls man die für Kohlenstoffringe berechneten Werte zumindest qualitativ auf heterocyclische Systeme übertragen darf, daß die Bildung 5-gliedriger Ringe geringfügig gegenüber der 6-gliedriger begünstigt ist.

Aus der Summe beider, entgegengesetzt wirkender Einflüsse sollte daher ein analoges oder nahezu gleiches Reaktionsverhalten resultieren.

Die obigen Überlegungen gestatten nur, das Verhalten der aromatischen gegenüber den aliphatischen Aminocarbonsäuren auf Grund der zurückgedrängten Betainbildungstendenz und des besonderen bereits vorgegebenen räumlichen Baues zu erklären.

Die Diskrepanz im Reaktionsverhalten zwischen den aus α - oder β -Aminocarbonsäuren erhaltenen Amidinen resultiert wohl daraus, daß die zwar geringe zur Cyclisierung notwendige Aktivierungsenergie bereits den Wert überschreitet, der zur Ammoniak- bzw. Aminabspaltung führt. Da ein analoges Verhalten bei α -Aminocarbonsäuren nicht möglich ist, erklärt sich diese Sonderstellung. Die Kondensation zu Diketopiperazinen, die bei α -Aminocarbonsäuren möglich wäre, benötigt höhere Aktivierungsbeträge als die

Cyclisierung zu Imidazolen, so daß sie zugunsten der Cyclisierung zurück gedrängt wird.

Um den zur Cyclisierung der β -Aminocarbonsäuren erforderlichen Aktivierungsbetrag möglichst klein zu halten, wurde versucht, von reaktionsfähigeren Derivaten aus den Ringschluß zu vollziehen. Dabei kamen vor allem die entsprechenden Ester, die Säurechloride und die β -Amino-isobornsteinsäuren in Betracht. *

Die β -[N-3,4,5,6-Tetrahydropyridyl-(2)]- und die β -[N-1-Aza-cyclohepten-(1)yl-(2)]-amino- β -aryl-propionsäureester-hydrochloride verfügen infolge der Hydrochloridbildung nicht mehr über das für die Cyclisierung notwendige, frei bewegliche Wasserstoffatom. Da sich zum Freimachen der Ester die Anwendung von Alkalien wegen evtl. auftretender hydrolytischer Aufspaltungen verbietet, wurde gut getrocknetes Pyridin benutzt. Die nunmehr vorliegende Lösung des freien Esters in Pyridin wurde erhitzt. Es erfolgte jedoch kein Ringschluß unter Alkoholabspaltung, sondern der freie Ester und geringe Mengen Säure wurden zurückerhalten.

Ähnliche Ergebnisse zeigten Versuche, von den Säurechlorid-Hydrochloriden ausgehend, durch Erhitzen mit Pyridin nach EINHORN Ringschluß unter Chlorwasserstoffabspaltung zu bewirken. Auch hier wurde lediglich die Hydrochloridbildung aufgehoben und das freie Säurechlorid zurückerhalten.

Bei der Kondensation von β -Amino- β -aryl-isobornsteinsäuren mit δ -Valero- bzw. ϵ -Caprolactimäther wurden nicht die erwarteten β -[N-3,4,5,6-Tetrahydropyridyl-(2)]- und β -[N-1-Aza-cyclohepten-(1)yl-(2)]-amino- β -aryl-isobornsteinsäuren erhalten, sondern die entsprechenden -propionsäuren. Cyclisierung erfolgte auch in diesem Falle nicht.

Experimenteller Teil

δ -Valerolactam, Piperidon-(2)²¹)

ω -Chlor-n-butylacetat (I)

Zu 144,2 g Tetrahydrofuran (2 Mol) und 30 g Zinkchlorid werden unter Rühren im Verlaufe von 90 Minuten 157 g Acetylchlorid (2 Mol) getropft. Anschließend wird 30 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Kp_{16} 88–89°; n_D^{20} 1,4340; Ausbeute: 232 g (77,2% d. Th.).

ω -Cyan-n-butylacetat(II)

500 g I und 250 g NaCN in 500 ml Tetrahydrofuran werden in einem Rühr- oder Schüttelautoklaven 11 Stunden auf 180° erhitzt. $Kp_{9,5}$ 115–116°; n_D^{25} 1,4246; Ausbeute: 379 g (80,9% d. Th.).

δ -Valerolacton(III)

200 g II und 240 g H_2SO_4 (60proz.) werden 6–10 Stunden auf 100–120° erhitzt. Kp_{13} 113–118°; Ausbeute: 128 g (90,2% d. Th.).

δ -Valerolactam(IV)

100 g III und 892 g konzentriertes wäßriges Ammoniak werden 18 Stunden im Autoklaven auf 290° erhitzt (145 atü); es wird mit Methylenchlorid extrahiert und destilliert.

K_{P14} 137°. F. 39–40°; Ausbeute: 80,2 g (81,0% d. Th.).

 β -Amino- β -aryl-propionsäuren

52,0 g Malonsäure (0,5 Mol), 57,8 g Ammoniumacetat (0,75 Mol) und 0,5 Mol frisch destillierter bzw. umkristallisierter Aldehyd werden mit 80–150 ml Äthanol versetzt, worauf 4–5 Stunden unter Rückfluß zum gelinden Sieden erhitzt wird. Nach wenigen Minuten tritt Lösung und nach etwa 2 Stunden Abscheidung der β -Aminocarbonsäure ein. Nach Erkalten wird scharf abgesaugt, mit wenig Alkohol und anschließend mit Äther gewaschen. Siehe Tab. 1.

Bei Verwendung von primären Aminen statt Ammoniumacetat werden die entsprechenden β -N-Alkyl- bzw. β -N-Arylamino- β -aryl-propionsäuren erhalten. Siehe Tab. 10.

 β -[N-3,4,5,6-Tetrahydropyridyl-(2)]- und β -[N-1-Aza-cyclohepten-(1)yl-(2)]-amino- β -aryl-propionsäuren

Zu 0,1 Mol β -Amino- β -aryl-propionsäure, angeschlämmt in wenig Methanol, werden 12,5 g δ -Valero- bzw. 14 g ϵ -Caprolactimmethyläther (je 0,11 Mol) gegeben, und die Mischung wird 1 Stunde unter Rückfluß zum gelinden Sieden erhitzt. Bereits nach wenigen Minuten tritt Lösung ein. Die Kondensationsprodukte scheiden sich in einigen Fällen aus der Lösung aus, oder sie werden durch langsames Hinzufügen des gleichen bis doppelten Volumens Diäthyläther oder Glykolmonomethylätheracetat ausgefällt. Siehe Tab. 2 u. 3.

Hydrochloride der β -[N-3,4,5,6-Tetrahydropyridyl-(2)]- und der β -N-1-Aza-cyclohepten-(1)yl-(2)]-amino- β -aryl-propionsäuren

In die Lösung von 1 g obengenannter Säure in wenig absolutem Methanol wird trockener Chlorwasserstoff bis zur deutlich sauren Reaktion eingeleitet und das Hydrochlorid durch Hinzufügen von absolutem Äther ausgefällt. Fällt es als Öl an, so suspendiert man die Säure in absolutem Äther und leitet langsam trockenen Chlorwasserstoff ein. Siehe Tab. 4.

Säurechlorid-Hydrochlorid

5 g Säure (Tab. 2 u. 3) werden portionsweise in eine Lösung von überschüssigem Thionylchlorid in Chloroform eingetragen. Man läßt die anfangs heftige Gasentwicklung durch einstündiges Stehen bei Zimmertemperatur zu Ende gehen und destilliert anschließend das Lösungsmittel und überschüssiges Thionylchlorid im Vakuum bei etwa 50° ab. Das zurückbleibende Säurechlorid-Hydrochlorid kann ohne weitere Reinigung für die folgende Operation eingesetzt werden.

Hydrochlorid des β -[N-1-Aza-cyclohepten-(1)yl-(2)]-amino- β -phenylpropionylchlorids

Farblose Kristalle (Chloroform), C₁₅H₂₀Cl₂N₂O (315,26), % N ber.: 8,89 gef.: 9,01.

Tabelle 1
 β -Amino- β -aryl-propionsäuren
 $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{R})-\text{CH}_2-\text{COOH}$



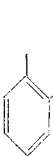
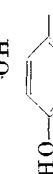
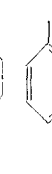

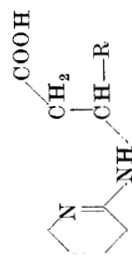
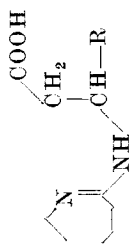
Nr.	Ausgangssubstanzen	R	umkrist. aus	F. °C	Ausbeute %	Analyse N %
1	Benzaldehyd		Alkohol	231	51,7	$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_2$ ber. 8,48 gef. 8,44
2	Anisaldehyd		Wasser	235—236	59,6	$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ ber. 7,18 gef. 6,91
3	Salicylaldehyd		Alkohol	220	38,7	$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_3$ ber. 7,73 gef. 7,62
4	p-Hydroxybenzaldehyd		Alkohol/Wasser	198	69,0	$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_3$ ber. 7,73 gef. 7,72
5	m-Nitrobenzaldehyd		Wasser	231	81,8	$\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_4$ ber. 13,33 gef. 13,06
6	o-Nitrobenzaldehyd		Wasser	222	90,5	$\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_4$ ber. 13,33 gef. 13,24

Tabelle 2
 β -[N-3,4,5,6-Tetrahydropyridyl-(2)]-amino- β -aryl-propionsäuren

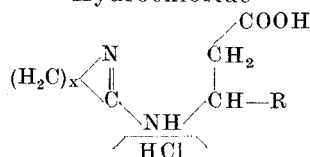



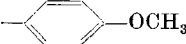

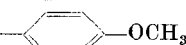

Ausgangssubstanz	R	umkrist. aus	F. °C	Ausbeute %	Analyse N %
$H_2N-CH_2-CH_2-COOH$	H	Meth./Äther	200-201	83,9	$C_8H_{14}N_2O_2$ (170,22) ber. 16,46 gef. 16,42
		Meth./Äther	192	89,5	$C_{14}H_{18}N_2O_2$ (246,31) ber. 11,37 gef. 11,60
		Meth./Äther	185-186	65,4	$C_{15}H_{20}N_2O_3$ (276,34) ber. 10,14 gef. 9,99
		Alkohol- Wasser/Äther	167	90,3	$C_{14}H_{18}N_2O_3$ (262,31) ber. 10,68 gef. 10,45
		Alkohol/H ₂ O	184	78,8	$C_{14}H_{18}N_2O_3$ (262,31) ber. 10,68 gef. 10,63
		Alkohol/H ₂ O/ Äther	183	86,0	$C_{14}H_{17}N_2O_4$ (291,31) ber. 14,43 gef. 14,27

Tabelle 3
 β -[N-1-Aza-cyclohepten-(1)yl-(2)]-amino- β -aryl-propionsäuren



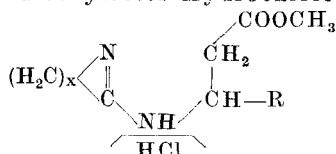
Ausgangssubstanz	R	umkrist. aus	F. °C	Ausbeute %	Analyse N %
		Meth./Äther	196	88,5	$C_{13}H_{20}N_2O_2$ (260,34) ber. 10,76 gef. 10,59
		Meth./Äther	194	78,2	$C_{16}H_{22}N_2O_3$ (290,37) ber. 9,65 gef. 9,41 C %/ ber. 66,18 gef. 66,13 H %/ ber. 7,64 gef. 7,53
		Meth./Äther	168	98,7	$C_{13}H_{20}N_2O_3$ (276,34) ber. 10,13 gef. 10,06
		Alkohol/Äther	178	68,0	$C_{13}H_{20}N_2O_3$ (276,34) ber. 10,13 gef. 9,99
		Alkohol- Wasser/Äther	208	86,1	$C_{15}H_{19}N_3O_4$ (305,34) ber. 13,76 gef. 13,72

Tabelle 4
Hydrochloride

X	R	F. °C	Analyse	N%	
				ber.	gef.
4		191	C ₁₄ H ₁₉ ClN ₂ O ₂ (282,78)	9,91	9,90
4		163	C ₁₅ H ₂₁ ClN ₂ O ₃ (312,81)	8,96	9,12
4		178	C ₁₄ H ₁₉ ClN ₂ O ₃ (298,78)	9,38	9,44
5		221	C ₁₆ H ₂₃ ClN ₂ O ₃ (326,83)	8,45	8,19
5		224	C ₁₅ H ₂₁ ClN ₂ O ₂ (296,81)	9,44	9,44

Ester-Hydrochloride

2 g des Säurechlorid-Hydrochlorids und 10 ml des betreffenden absoluten Alkohols werden 2—5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Beim Erkalten scheidet sich das Ester-Hydrochlorid aus der Lösung aus, oder es wird mit absolutem Äther daraus abgeschieden. Zur Reinigung wird aus den zugrunde liegenden Alkoholen umkristallisiert. Siehe Tab. 5 und 6.

Tabelle 5
Methylester-Hydrochloride

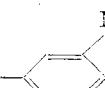
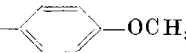

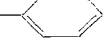
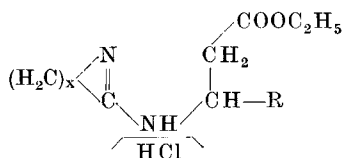
X	R	F. °C	Analyse	N%	
				ber.	gef.
4		195	C ₁₅ H ₂₀ ClN ₃ O ₄ (341,81)	12,30	12,26
5		212— 214	C ₁₇ H ₂₃ ClN ₂ O ₃ (340,86)	8,22	8,46
5		193— 194	C ₁₆ H ₂₂ ClN ₃ O ₄ (355,83)	11,81	11,71
5		221	C ₁₆ H ₂₃ ClN ₂ O ₂ (310,83)	9,01	8,85

Tabelle 6
Äthylester-Hydrochloride

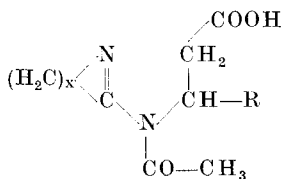


X	R	F. °C	Analyse	N%	
				ber.	gef.
5		208	C ₁₇ H ₂₄ ClN ₃ O ₄ (369,86)	11,36	11,43
5		221— 222	C ₁₇ H ₂₅ ClN ₂ O ₂ (324,86)	8,62	8,59

N-Acetyl-Verbindungen

Zu 1 g Säure (Tab. 2 und 3), in wenig 2n-Natronlauge gelöst, wird tropfenweise Acetylchlorid bis zur sauren Reaktion gegeben. Nach Erkalten scheidet sich die N-Acetyl-Verbindung in farblosen, glänzenden Kristallen aus. Siehe Tab. 7.

Tabelle 7
N-Acetyl-Verbindungen



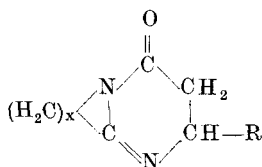
X	R	F. °C	Analyse	N%	
				ber.	gef.
5		218	C ₁₈ H ₂₄ N ₂ O ₄ (322,41)	8,43	8,55
5		202	C ₁₇ H ₂₁ N ₃ O ₅ (347,38)	12,10	12,06

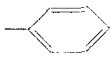

6-Oxo-1,4,5,6-tetrahydropyrimidine

20 g Säure (Tab. 2 und 3) werden mit 100 ml o-Dichlorbenzol während etwa 2 Stunden langsam destilliert. Die zunächst trübe Lösung wird, sobald kein Wasser mehr übergeht,

klar. Man destilliert weiter, bis der Siedepunkt des o-Dichlorbenzols erreicht ist (Kp 179,5), filtriert von Harz ab und destilliert im Vakuum (Siehe Tab. 8).

Tabelle 8
6-Oxo-1,4,5,6-tetrahydropyrimidine



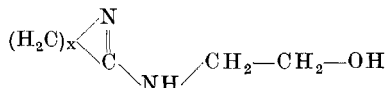
X	R	F. °C	Analyse	N%	
				ber.	gef.
4	—H	Kp ₈ 133	C ₈ H ₁₂ N ₂ O (152,20)	18,41	18,19
4		81	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O (228,30)	12,27	12,20
5		72	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O (242,33)	11,56	11,29

β -[N-3,4,5,6-Tetrahydropyridyl-(2)]- und β -[1-Aza-cyclohepten-(1)yl-(2)]-amino-äthanol

12,2 g β -Amino-äthanol und 25,4 g ϵ -Capro- bzw. 22,6 g δ -Valerolactimäther (je 0,2 Mol) werden 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt, wobei die anfänglich vorhandenen zwei Schichten verschwinden. Anschließend wird im Vakuum destilliert.

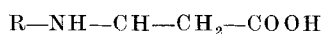
Man kann auch das abgekühlte Reaktionsgemisch mit Äther versetzen und kalt stellen, wobei die β -Amino-äthanol auskristallisieren. Siehe Tab. 9.

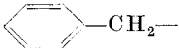
Tabelle 9
 β -[3,4,5,6-Tetrahydropyridyl-(2)]- und β -[1-Aza-cyclohepten-(1)yl-(2)]-amino-äthanol



X	Kp. °C	F. °C	Analyse	N%	
				ber.	gef.
4	Kp _{3,5} 141	—	C ₇ H ₁₄ N ₂ O (142,21)	19,70	19,44
5	Kp ₃ 145	96	C ₈ H ₁₆ N ₂ O (156,23)	17,93	17,63

Tabelle 10
 β -[Alkylamino]- β -phenyl-propionsäuren



R	F. °C	Analyse	N%	
			ber.	gef.
n-C ₄ H ₉ -	183	C ₁₃ H ₁₉ NO ₂ (221,30)	6,33	6,12
 -CH ₂ -	172	C ₁₆ H ₁₇ NO ₂ (255,32)	5,49	5,63

Merseburg, Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule für Chemie Leuna-Merseburg.

Neue Anschrift: Wernigerode/Harz, Mühlental 13

Bei der Redaktion eingegangen am 24. Juli 1964.