

J. Gloede, J. Freiberg, W. Bürger, G. Ollmann und H. Groß  
 **$\alpha$ -Aminoalkylierungsreaktionen mit N-funktionellen  
 Glyoxylsäurederivaten**

**5. Mitt.:  $\alpha$ -Aminosäuren und Derivate<sup>1)</sup>**

Aus dem Institut für Organische Chemie der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin,  
 Berlin-Adlershof

(Eingegangen am 29. Juli 1968)

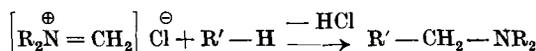
O,N- bzw. N,N-Acetale sowie Dialkylimoniumsalze der Glyoxylsäurestufe können für Aminoalkylierungen C-H-acider Verbindungen eingesetzt werden, wobei Amide oder Ester N,N-dialkylierter  $\alpha$ -Aminosäuren entstehen. Die Reaktion wird an einer Reihe von Beispielen untersucht.

**Aminoalkylation with Glyoxylic Acid Derivatives**

O,N- and N,N-Acetals as well as dialkylimoniumsalts of glyoxylic acid derivatives can be used for aminoalkylation of C-H-acid compounds, producing amides or esters of N,N-dialkylated  $\alpha$ -aminoacids. The reaction is investigated on various examples.

N-Funktionelle Glyoxylsäurederivate, wie z. B. N,N-Acetale (1) oder O,N-Acetale (4) sind einfach und in guten Ausbeuten aus entsprechenden Derivaten der Dichloressigsäure zugänglich<sup>2) 3)</sup>. Nach Böhme<sup>4)</sup> können derartige Acetale mit Halogenüberträgern glatt in die entsprechenden Imoniumsalze übergeführt werden. Analog gaben auch Verbindungen vom Typ 1 bzw. 4 mit Thionylchlorid in praktisch quantitativen Ausbeuten die Imoniumsalze 2<sup>2) 3)\*)</sup>.

Durch Untersuchungen aus dem Arbeitskreis von Böhme<sup>4) 5)</sup> ist weiterhin bekannt, daß Imoniumsalze mit methylenaktiven Verbindungen im Sinne einer  $\alpha$ -Aminoalkylierung reagieren:



\*) Die Reaktion von Dimethylamin mit Dichloressigsäuremethylester führte zu einem Gemisch von N,N-Acetal und O,N-Acetal des Glyoxylsäuredimethylamids, da bei der Aminolyse der Estergruppe Methanol freigesetzt wird. Die Umsetzung dieses Gemisches mit  $\text{SOCl}_2$  gibt jedoch wieder ein einheitliches Imoniumsalz 2 c.

<sup>1)</sup> 4. Mitt.: H. Groß und L. Bilk, *Tetrahedron* **24**, 6935 (1968).

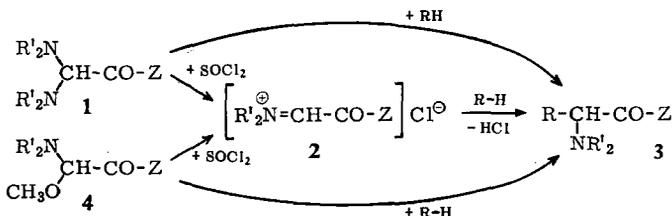
<sup>2)</sup> H. Groß und J. Gloede, *Angew. Chem.* **78**, 823 (1966).

<sup>3)</sup> H. Groß, J. Gloede und J. Freiberg, *Liebigs Ann. Chem.* **702**, 68 (1967).

<sup>4)</sup> H. Böhme, E. Mundlos, W. Lehnert und O. E. Herboth, *Chem. Ber.* **90**, 2003 (1957); H. Böhme, L. Koch und E. Köhler, *Chem. Ber.* **95**, 1849 (1962) und frühere Arbeiten.

<sup>5)</sup> H. Böhme, E. Mundlos, W. Lehnert und O. E. Herboth, *Chem. Ber.* **90**, 2008 (1957); H. Böhme, E. Mundlos und G. Keitzer, *Chem. Ber.* **91**, 656 (1958).

Auf diese Weise sind vielfach Produkte zugänglich, die mit Hilfe der Mannich-Reaktion nicht dargestellt werden können<sup>5)</sup>. Wie wir an einem Beispiel zeigen konnten<sup>3)</sup>, reagieren auch die Glyoxylsäurederivate vom Typ **2** mit methylenaktiven Verbindungen unter  $\alpha$ -Aminoalkylierung, wobei N,N-dialkylierte  $\alpha$ -Aminosäurederivate **3** entstehen:



1, 2, 4	R' <sub>2</sub>	Z
a	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	NC <sub>5</sub> H <sub>10</sub>
b	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	OCH <sub>3</sub>
c	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
d	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	OCH <sub>3</sub>

Versuche zur Aminoalkylierung mit Glyoxylsäure als Carbonylkomponente führten schon *Mannich* und *Bauroth*<sup>6)</sup> durch. Hierbei entstand jedoch stets das entsprechende disubstituierte Essigsäurederivat. Später fanden *Biekert* und *Funck*<sup>7)</sup>, daß unter Einhaltung genauer pH-Bedingungen Aminoalkylierungen mit Glyoxylsäure möglich sind, wobei mit Na- oder Ba-Glyoxylat in guten Ausbeuten N,N-dialkylierte  $\alpha$ -Aminosäurederivate (Verb. vom Typ **3**, Z = OH) erhalten werden.

Wir haben jetzt die oben erwähnte Aminoalkylierung mit Imoniumsalsen **2** an einer Reihe verschiedener Verbindungsklassen studiert. Die vorliegende Arbeit berichtet über die Ergebnisse.

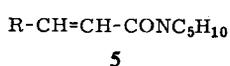
Ketone reagieren bei einstdg. Erhitzen mit den entsprechenden Imoniumsalsen **2** in Methylenchlorid in guten Ausbeuten zu den meist nicht hygroskopischen Hydrochloriden der Aminosäurederivate **3a** bis **3k**. Die erhaltenen Produkte sind in der Tabelle aufgeführt.

Die Verbindungen zeigen die erwarteten Reaktionen der Mannichbasen<sup>8)</sup>. So entsteht z. B. aus **3c** · HCl durch einstdg. Kochen in Toluol unter Eliminierung des Amins  $\beta$ -(p-Propoxybenzoyl)-acrylsäurepiperidid (**5a**) in 79proz. Ausbeute, analog aus **3f** das  $\beta$ -Cinnamoyl-acrylsäurepiperidid (**5b**)<sup>8a)</sup>.

<sup>6)</sup> C. Mannich und M. Bauroth, Arch. Pharmaz. 262, 240 (1924).

<sup>7)</sup> E. Biekert und Th. Funck, Chem. Ber. 93, 626 (1960); E. Biekert und Th. Funck, Chem. Ber. 97, 363 (1964).

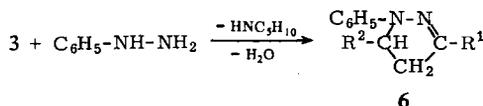
<sup>8)</sup> H. Hellmann und G. Opitz,  $\alpha$ -Aminoalkylierung, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1960. a) s. S. 246, b) s. S. 258.



**a:** R = p-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CO

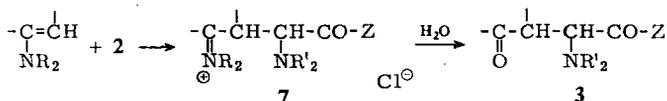
**b:** R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH=CH-CO

Weiterhin wurden durch Kondensation von **3a** oder **3h** mit Phenylhydrazin substituierte Pyrazoline **6a** bzw. **6b** erhalten <sup>8b)</sup>.



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
<b>a</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> NCO-
<b>b</b>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N-CO-CH=CH-	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -

Rein aliphatische Ketone oder Aldehyde reagieren meist sehr unübersichtlich. Setzt man jedoch die hiervon abgeleiteten Enamine ein, so wird **2** primär zu einem Imoniumsalz **7** addiert. Durch saure Hydrolyse entstehen hieraus die entsprechenden  $\alpha$ -Dialkylamino- $\delta$ -ketocarbonsäurederivate, die in der Tabelle unter **3l** bis **3n** verzeichnet sind.



Wie aus der Tabelle ersichtlich, reagieren auch aromatische Verbindungen, z. B.  $\alpha$ -Naphthol oder Diäthylanilin in analoger Weise. Sogar die Umsetzung von  $\beta$ -Naphthol mit dem wesentlich schwächer aminoalkylierend wirkenden O,N-Acetal führt in sehr guten Ausbeuten zu dem gewünschten Produkt (z. B. **3p**).

Benzol und andere, nicht aktivierte Aromaten reagieren auch in Gegenwart von Katalysatoren, wie ZnCl<sub>2</sub> oder AlCl<sub>3</sub> nicht. Dagegen konnte aus Phenylzinkchlorid und **2** das Phenylglycinderivat **3r** erhalten werden.



Heterocyclische Verbindungen wie Indol, Antipyrin, Thiazol- bzw. Pyrrolderivate geben in teilweise sehr guten Ausbeuten die unter **3s** bis **3x** aufgeführten Aminosäurederivate.

Schließlich gelang auch die Aminoalkylierung von Cyanwasserstoff sowohl mit dem entsprechenden Imoniumsalz **2** in Methylenechlorid als auch unmittelbar mit dem Aminal **1** in wässrigem Medium zu den dialkylaminosubstituierten Cyanessigsäurederivaten **3y** bzw. **3z**.

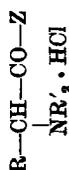
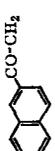


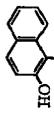
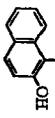
Tabelle 1

Verbindung 3

R—	—R' <sub>2</sub>	—Z	Umkrist. aus **)	Ausb. [%]	Schmp. ° (Sdp. °/ Torr)	C	H	N	Cl	Analyse
a) C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CO-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	NC <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	Acetonitril	93	167/215 (Zers.)	C <sub>20</sub> H <sub>29</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (364,9)	8,03	7,68	9,71	Ber.: 65,83 Gef.: 66,56
b*) C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CO-CH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	OCH <sub>3</sub>	PAe	68	74-75*	C <sub>20</sub> H <sub>29</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (328,4)	8,59	8,53		Ber.: 73,13 Gef.: 73,09
c) p-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CO-CH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	NC <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	PAe	88	64,5	C <sub>19</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>2</sub> (275,4)	7,99	5,09		Ber.: 69,82 Gef.: 70,02
d) p-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CO-CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	NC <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /Ae	85	151 (Zers.)	C <sub>22</sub> H <sub>35</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (423,0)	6,62	6,74		Ber.: 6,62 Gef.: 6,74
e) p-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CO-CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /Ae	72	152-168 (Zers.)	C <sub>20</sub> H <sub>31</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (382,95)	4,24	10,75	9,14	Ber.: 4,24 Gef.: 4,36
f) C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH=CH-CO-CH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	NC <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	Isopropanol	88	118-120	C <sub>19</sub> H <sub>27</sub> ClNO <sub>2</sub> (329,8)	7,17	9,07	9,16	Ber.: 7,17 Gef.: 7,05
g) C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH=CH-CO-CH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /Ae	87	170-172	C <sub>22</sub> H <sub>31</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (391,0)	7,16	4,14	10,50	Ber.: 64,00 Gef.: 63,73
h) C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH=CH-CO-CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /Ae	69	148-151 (337,8)	C <sub>19</sub> H <sub>27</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (310,8)	6,89	4,10	10,52	Ber.: 9,02 Gef.: 8,92
i) 	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	OCH <sub>3</sub>	MeOH/Ae	70	163-165	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> ClNO <sub>3</sub> (361,9)	6,68	6,58	9,74	Ber.: 66,37 Gef.: 66,22
j) 	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>	MeOH/Ae	77	152-153	C <sub>19</sub> H <sub>24</sub> ClNO <sub>3</sub> (337,8)	7,16	7,02	10,60	Ber.: 64,00 Gef.: 63,85

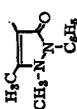
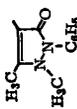
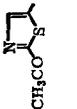


Fortsetzung von Tabelle 1

R—	Verbindung 3		—Z	Umkrist. aus **)	Ausb. [%]	Schmp. ° (Sdp. °/Torr)	Molformel	Analyse					
	—R <sub>2</sub>	—R <sub>1</sub>						C	H	N	Cl		
<b>k</b>		(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>	MeOH/Ae	55	164–166	C <sub>13</sub> H <sub>22</sub> ClNO <sub>4</sub> (291,7)	Ber.: 53,51 Gef.: 53,62	7,60 7,86	4,80 4,58			
<b>l*)</b>		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -	OCH <sub>3</sub>	PAe	65	61–62 (108/0,02)	C <sub>14</sub> H <sub>22</sub> NO <sub>2</sub> (263,3)	Ber.: 66,37 Ber.: 65,97	9,15 9,35	5,53 5,38			
<b>m*)</b>	OCH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -	OCH <sub>3</sub>		59	(78–80/0,01)	C <sub>12</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub> (227,3)	Ber.: Gef.:	6,16 6,72				
<b>n*)</b>	OCH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	O<(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> - O<(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	OCH <sub>3</sub>		50	(87–88/0,04)	C <sub>11</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>4</sub> (229,3)	Ber.: Gef.:	6,11 6,26				
<b>o*)</b>		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	NC <sub>5</sub> H <sub>10</sub>	Aceton/W ****)	64	141–142	C <sub>22</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (352,5)	Ber.: Gef.:	74,96 75,10	8,01 8,17	7,95 8,28		
<b>p*)</b>		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	OCH <sub>3</sub>	MeOH	93	164–165 (Zers.)	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub> (299,4)	Ber.: Gef.:	72,21 72,04	4,68 4,57			
<b>q*)</b>	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> N-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /Ae	52****)	162–163	C <sub>18</sub> H <sub>30</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (374,3)	Ber.: Gef.:	71,01 71,09	9,27 9,50	9,21 9,43	7,48 7,22	18,94 18,43
<b>r*)</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -	OCH <sub>3</sub>		58	(96/0,01)	C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>2</sub> (233,3)	Ber.: Gef.:	72,07 72,22	8,22 8,60	6,01 5,85		
<b>s*)</b>		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	NC <sub>6</sub> H <sub>10</sub>		61	amorph	C <sub>20</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O (325,5)	Ber.: Gef.:	73,80 73,53	8,36 8,24	12,91 12,63		



Fortsetzung von Tabelle I

R-	Verbindung 3		-Z	Umkrist. aus**)	Ausb. [%]	Schmp. ° (Sdp. °/Torr)	Ber.: Gef.:	Analyse			
	-R' <sub>2</sub>	—						C	H	N	
t		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	NC <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	DMF/Ae	99	207-209	C <sub>23</sub> H <sub>34</sub> ClN <sub>1</sub> O <sub>2</sub> (434,0)	Ber.: 12,91 Gef.: 13,19	8,17 8,39		
u*)		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	OCH <sub>3</sub>	Ae	40	120-121	C <sub>19</sub> H <sub>26</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> (343,4)	Ber.: 66,45 Gef.: 66,26	7,34 7,12	12,24 12,76	
v		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	OCH <sub>3</sub>	MeOH/Ae	75	185-186	C <sub>13</sub> H <sub>20</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S (333,8)	Ber.: 10,63 Gef.: 10,37			10,63 10,37
w*)		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	NC <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	MeOH/W	89	93-94	C <sub>23</sub> H <sub>34</sub> N <sub>3</sub> O (365,5)	Ber.: 75,57 Gef.: 75,26	8,55 8,30	11,50 11,43	S 9,61 S 9,60
x		(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /Ae	52	145-147	C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (338,8)	Ber.: 8,27 Gef.: 8,14	10,47 10,61		
y	NC-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	OCH <sub>3</sub>	A	44	117-118 (Zers.)	C <sub>9</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (218,7)	Ber.: 49,43 Gef.: 49,52	6,91 6,87	12,81 12,80	16,21 16,33
z*)	NC-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	NC <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	A/W	43	117-118	C <sub>13</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O (236,3)	Ber.: 66,36 Gef.: 66,19	9,00 8,99	17,86 17,65	

\*) isoliert als freie Base; \*\*) PAe = Petroläther, Ae = Äther, MeOH = Methanol, W = Wasser, DMF = Dimethylformamid;  
 \*\*\*) als Dihydrochlorid isoliert; \*\*\*\*) HCl: hygroskopisch.

## Beschreibung der Versuche

Die Darstellung der Imoniumsalze (2) erfolgte wie früher beschrieben<sup>3</sup>.

Gemisch von Di-(dimethylamino)-essigsäure- (1c) und  $\alpha$ -Methoxy- $\alpha$ -dimethylamino-essigsäure-dimethylamid (4c)

Unter Kühlung werden in einem Autoklaven 31 ml Dichloressigsäure-methylester (0,3 Mol) und 120 ml Dimethylamin vermischt und 4 Std. auf 50° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wird mit Äther aus dem Autoklaven gespült. Das ausgefallene Hydrochlorid wird abgetrennt, das Filtrat mit wasserfreiem K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> getrocknet und fraktioniert. 26,5 g Gemisch; Sdp.<sub>0,05</sub> 51—53°; n<sub>D</sub><sup>20</sup> 1,4640.

Titration mit 0,1 n HCl: 1,63 Mol Amin/Mol (Verhältnis von 1c : 4c = 4,4 : 1). Dieses Gemisch kann so zur Darstellung von 2c bzw. von 3h im Eintopfverfahren eingesetzt werden.

 $\alpha$ -Morpholino- $\alpha$ -methoxy-essigsäuremethylester (4d)

Zu einer Mischung von 9,6 g (0,11 Mol) Morpholin und 50 ml absol. Petroläther werden bei 0° unter Feuchtigkeitsausschluß und Rühren 5,6 ml (0,05 Mol)  $\alpha$ -Chlor- $\alpha$ -methoxy-essigsäuremethylester in 10 ml absol. Äther getropft. Nach je 1 stdg. Stehen bei 0° und bei Raumtemperatur wird das ausgefallene Morpholin-hydrochlorid (5,9 g, 96%) abgetrennt, das Filtrat zweimal mit einer geringen Menge konz. Sodalösung ausgeschüttelt, die organische Phase mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und fraktioniert. 5,7 g 4d (60% d. Th.), Sdp.<sub>0,01</sub> 68—70°; n<sub>D</sub><sup>23</sup> 1,4562.

C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub> (190,3)

Ber.: C 50,80

H 7,99

Gef.: C 51,66

H 7,46

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Hydrochloride von N,N-dialkylierten  $\alpha$ -Aminosäure-Derivaten (3a bis z)

10 mMol Imoniumsalz (2) werden in 40—50 ml absol. Methylenchlorid gelöst und 10 mMol methylenaktive Verbindung zur klaren Lösung gefügt. Die Mischung wird entweder 1—3 Std. unter Rückfluß erhitzt oder bei der Darstellung von empfindlichen Verbindungen (3k, s, w) 1—3 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen und i. Vak. bis zur Bildung der ersten Kristalle eingeeengt. Die Hydrochloride werden dann durch Zufügen von Äther vollständig ausgefällt, abgetrennt, mit Äther gewaschen und umkristallisiert. Ausbeuten, Lösungsmittel zum Umkristallisieren, physikalische Daten und Analysen s. Tab.

Die Darstellung der N,N-dialkylierten  $\gamma$ -Keto- $\alpha$ -aminosäurederivate 3a, c, d, f, h kann auch ohne Isolierung der Imoniumsalze 2 erfolgen, indem man zu dem in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelösten N,N-Acetal (1) Thionylchlorid tropft, nach 1/2stdg. Stehen das Keton zusetzt und dann wie oben weiter verfährt. Nach diesem Eintopfverfahren werden die gleichen Ausbeuten erhalten.

Darstellung der freien Basen: Die rohen Hydrochloride werden in Wasser oder Methylenchlorid gelöst, mit konz. Sodalösung versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherphase wird abgetrennt, mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und nach Abdampfen des Äthers die zurückbleibende Base destilliert oder umkristallisiert.

 $\alpha$ -[ $\beta$ -Naphtholyl-(1)]- $\alpha$ -piperidino-essigsäuremethylester (3p)

1,34 g (10 mMol)  $\beta$ -Naphthol und 1,87 g (10 mMol) 4b werden bei Raumtemperatur vermischt; die Mischung homogenisiert sich nach kurzer Zeit und wird unter starker Wärmeentwicklung fest. Der Festkörper wird unter Methanol zerrieben, abgetrennt und umkristallisiert.

**α-Piperidino-phenylessigsäure-methylester (3r)**

Eine aus 1,2 g (50 mMol) Magnesium und 7,85 g (50 mMol) Brombenzol in 30 ml absol. Äther bereitete Grignard-Lösung wird so zu einer Suspension von 6,8 g (50 mMol) wasserfreiem Zinkchlorid in 20 ml Äther getropft, daß die Lösung langsam unter Rückfluß kocht. Nach lstdg. Kochen werden bei Raumtemperatur zur Lösung des Phenylzinkchlorids 7,74 g (0,04 Mol) **2b** getropft, 2–3 Std. erwärmt und auf Eis gegossen. Der ausgefallene Niederschlag wird in 2 n HCl gelöst, die wäßrige Phase abgetrennt, in konz. Sodalösung gegossen und mit Äther extrahiert. Die Ätherphase wird mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und fraktioniert.

**α-Piperidino-cyano-essigsäurepiperidid (3z)**

5 mMol **1a** und 6 mMol NaCN in 10 ml Wasser und 10 ml Dimethylformamid werden 3 Std. unter Rückfluß erhitzt, i. Vak. eingedampft und 20 ml Wasser zugefügt. Der erhaltene Festkörper wurde abgetrennt und umkristallisiert.

**β-(p-Propoxybenzoyl)-acrylsäurepiperidid (5a)**

5 g (11,8 mMol) **3c** werden 1 Std. in Toluol unter Rückfluß erhitzt, das ausgefallene Piperidin-hydrochlorid (1,35 g, 94%) abgetrennt und das Filtrat fraktioniert. 2,8 g **5a** (79% d. Th.), Sdp<sub>0,06</sub> 180–185°.

C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>3</sub> (301,4)	Ber.: C 71,72	H 7,69	N 4,65
	Gef.: C 71,50	H 7,38	N 4,58

**β-Cinnamoyl-acrylsäurepiperidid (5b)**

7,65 g (19,5 mMol) **3f** werden 2 Std. in Xylol unter Rückfluß erhitzt, Xylol i. Vak. abdestilliert und der Rückstand aus Alkohol umkristallisiert. 4,0 g **5b** (76% d. Th.), Schmp. 94–95°.

C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>2</sub> (269,4)	Ber.: C 75,80	H 7,11	N 5,20
	Gef.: C 75,77	H 7,28	N 4,87

**1,3-Diphenyl-5-piperidinocarbonyl-Δ<sup>2</sup>-pyrazolin (6a)**

1,82 g (5 mMol) **3a**, 1 ml (10 mMol) Phenylhydrazin, 3 g Natriumacetat, 3 ml 50proz. Essigsäure und 40 ml Alkohol werden 5 Std. unter Rückfluß erhitzt. Zur Lösung wird Wasser bis zur Ausfällung eines Sirups zugefügt, der Sirup wird mit wenig Alkohol aufgenommen, wobei das stark fluoreszierende Produkt ausfällt. 320 mg **6a** (19% d. Th.), Schmp. 190–192° (umkristallisiert aus Alkohol).

C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O (333,4)	Ber.: C 75,65	H 6,95	N 12,63
	Gef.: C 75,35	H 6,65	N 12,49

**β-[1,5-Diphenyl-Δ<sup>2</sup>-pyrazolinyl-(3)-]acrylsäure-dimethylamid (6b)**

0,62 g (2 mMol) **3h**, 0,4 ml (4 mMol) Phenylhydrazin, 1 g Natriumacetat, 10 ml 50proz. Essigsäure und 10 ml Alkohol werden wie oben umgesetzt und aufgearbeitet. 200 mg **6b** (31% d. Th.), Schmp. 224–227° (umkristallisiert aus Alkohol).

C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O (319,4)	Ber.: C 75,20	H 6,63	N 13,15
	Gef.: C 74,58	H 6,18	N 13,79