

HANS PLIENINGER und SENTA LEONHÄUSER

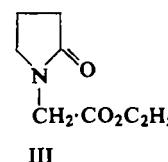
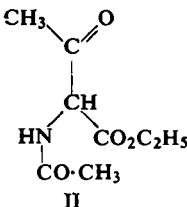
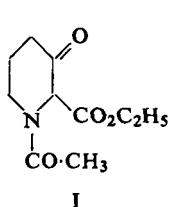
Synthese von 3-Oxo-piperidin-Derivaten

Aus dem Chemischen Institut der Universität Heidelberg

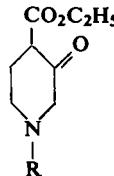
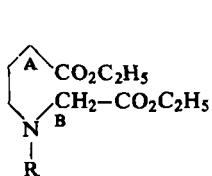
(Eingegangen am 10. Februar 1959)

Es wird der Nachweis erbracht, daß bei der Dieckmann-Kondensation des Esters IVc vorwiegend der Ketoester I entsteht. Hydrierung und Hydrolyse führt zu 3-Hydroxy-piperidin-carbonsäure-(2). Ozonspaltung und Hydrolyse ergibt Oxalsäure. Eine entsprechende Kondensation, ausgehend vom Ester IXc, ergibt den ungesättigten Piperidonester X.

1-Acetyl-3-oxo-piperidin-carbonsäure-(2)-äthylester (I) sollte ähnlich wie Acetamino-acetessigester (II) am α -Kohlenstoffatom alkylierbar sein, eine Reaktion, die für Synthesen ausgenützt werden soll.



Wir haben die Verbindung I auf folgendem Wege synthetisiert: Der Pyrrolidonessigester III wird zur Aminosäure verseift, diese zu IV a verestert und zu IVc acetyliert. Bei der nun folgenden Esterkondensation kann sich entweder I oder Vb oder ein Gemisch der beiden Ester bilden.



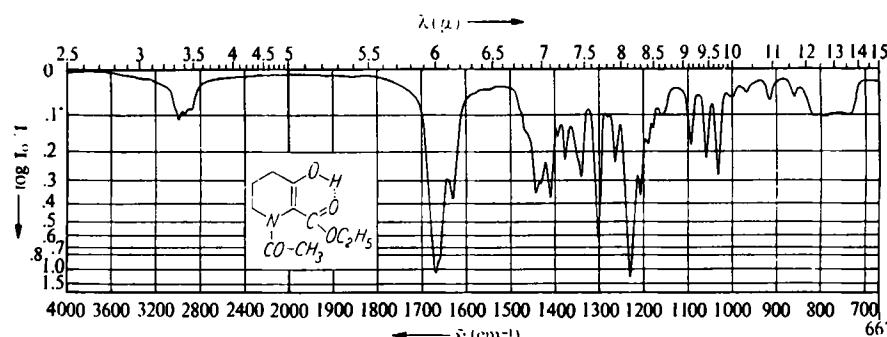
Welcher Ketoester anfällt, hängt von der Acidität der α -Kohlenstoffatome A bzw. B ab.

E. A. PRILL und S. M. McELVAIN¹⁾ haben den Ester IVb cyclisiert, wobei in der Hauptsache ein Ketoester entstand; die Autoren haben ihm die Formel Va zugeschrieben. Die Konstitution wurde allerdings nicht bewiesen, sondern aus Analogiegründen abgeleitet, da sich früher gezeigt hatte, daß eine CH₂-Gruppe zwischen einer Alkylaminogruppe und einer Carboxylgruppe nicht nach Art einer Esterkondensation zur Reaktion zu bringen war. Eine

¹⁾ J. Amer. chem. Soc. 55, 1233 [1933].

solche CH_2 -Gruppe ist offenbar weniger protonenaktiv als eine normale zur Carbäthoxygruppe α -ständige CH_2 -Gruppe.

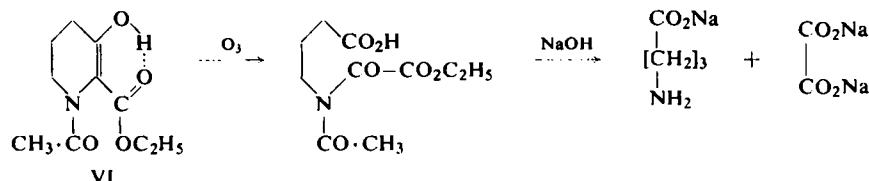
Den Ester IVc haben wir mit Kalium-tert.-butylat bei 0° in Toluol cyclisiert und in maximal 50-proz. Ausb. eine kristallisierte Verbindung vom Schmp. $53-54^\circ$ erhalten. Sie ist löslich in Wasser, Äther und Alkohol; mit Eisen(III)-chlorid erhält man eine ziemlich beständige Violettfärbung. Die Enoltitration nach K. H. MEYER ergab 68.5% an Enol. Die Verbindung ist sehr hygroskopisch, hält sich aber über P_2O_5 i. Vak. bei 0° viele Monate. Ammoniakalische Silberlösung wird sofort, Kupferacetat in Wasser nach kurzem Stehenlassen reduziert. Als Ketoester liefert sie ein Semicarbazone, mit Thiosemicarbazid wird Schwefel abgeschieden.



IR-Spektrum des 1-Acetyl-3-oxo-piperidin-carbonsäure-(2)-äthylesters (I) (in Chlf.).

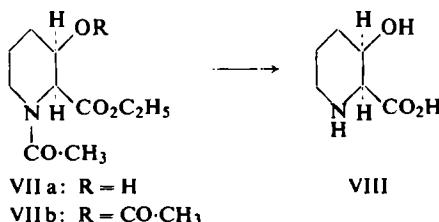
Im IR-Spektrum (in Chloroform) (Abbild.) fällt auf, daß die Estercarbonylbande nach $1665/\text{cm}$ verschoben und von der Amidcarbonylbande überlagert ist. Diese Verschiebung sowie das Fehlen der OH-Schwingung spricht für ein sehr stark chelatisiertes Enol der Formel VI.

Die Entscheidung, ob es sich bei dem Cyclisierungsprodukt um Verbindung I oder Vb handelt, wurde in folgender Weise zugunsten von I gefällt: Der Ketoester, der im wesentlichen als Enol vorliegt und daher eine Doppelbindung aufweist, wurde in Methanol bei -50° bis zur beginnenden Blaufärbung ozonisiert, das Reaktionsprodukt alkalisch hydrolysiert, mit Essigsäure angesäuert und mit Calciumchlorid gefällt. Der Niederschlag besteht im wesentlichen aus Calciumoxalat, wie aus der manganometrischen Titration und der flammenphotometrischen Calciumbestimmung hervorgeht. Das Auftreten von Oxalsäure ist nur verständlich, wenn als Ausgangsverbindung I vorgelegen hat; die Ozonspaltung nimmt hierbei folgenden Verlauf:



Aus Verbindung Vb könnte keine Oxalsäure entstehen.

Bei der katalyt. Hydrierung des Ketoesters I mit Raney-Nickel in Wasser bei 20° wird schnell die für eine (enolische) Doppelbindung berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Das Reaktionsprodukt ist eine äußerst hygroskopische Kristallmasse, die beim Acetylieren ein gut kristallisiertes Acetyl derivat VIIb liefert. Hydrolyse mit 15-proz. Salzsäure führt zu der noch nicht bekannten 3-Hydroxy-piperidin-carbonsäure-(2) (VIII)*). Diese Aminosäure wurde über einen Austauscher gereinigt, sie hat einen R_F -Wert von 0.76 und gibt mit Ninhydrin nur einen (braunvioletten) Fleck.



Offenbar entsteht bei der Hydrierung nur eines der beiden möglichen Racemate, was in Übereinstimmung ist mit der bei Enolen und Enaminen beobachteten „*cis*-Addition“ des katalytisch erregten Wasserstoffs²⁾. In Verbindung VIII sind dann Hydroxyl- und Carboxylgruppe ebenfalls in *cis*-Stellung zueinander.

Mit Ninhydrin wird etwa 1 Mol. CO_2 entwickelt³⁾, was ebenfalls mit der Struktur VIII als α -Aminosäure gut im Einklang steht. Aus Vb sollte dagegen bei analogen Umsetzungen eine γ -Aminosäure entstehen, die mit Ninhydrin keine violette Farbe zeigen und kein CO_2 abspalten sollte.

Reduziert man VIIa mit Jodwasserstoff und Phosphor, so kann man DL-Pipecolinsäure papierchromatographisch nachweisen; ein weiterer Beweis für die Richtigkeit der angenommenen Struktur.

Ist somit die Konstitution des kristallisierten Cyclisierungsprodukts eindeutig im Sinne von I entschieden, so bleibt die Frage, ob sich in der Mutterlauge die isomere Verbindung Vb befindet. Als einziges definiertes Reaktionsprodukt konnte aus der Mutterlauge nur das Semicarbazone von I vom Schmp. 225° in 20-proz. Ausb. isoliert werden.

*) Anm. b. d. Korr.: Inzwischen ist von L. FOWDEN (Biochem. J. 70, 629 [1958]) eine Darstellung der 3-Hydroxy-pipercolinsäure aus 3-Hydroxy-pyridin-carbonsäure-(2) und das Vorkommen dieser Säure in *Ameria maritima* beschrieben worden. Wie Herr Dr. FOWDEN uns mitteilt, ergab der papierchromatographische Vergleich mit der von uns hergestellten 3-Hydroxy-pipercolinsäure in vier verschiedenen Lösungsmittelgemischen völlige Identität. Ein geringer Unterschied zeigte sich im Essigester/Pyridin/Wasser-Gemisch. Da sich nach Angabe von Dr. FOWDEN nur in diesem Lösungsmittelgemisch die diastereomeren 3-Hydroxy-pipercolinsäuren trennen lassen, liegt möglicherweise bei der natürlichen Verbindung die *trans*-Form und bei der von uns hergestellten Aminosäure die *cis*-Form vor.

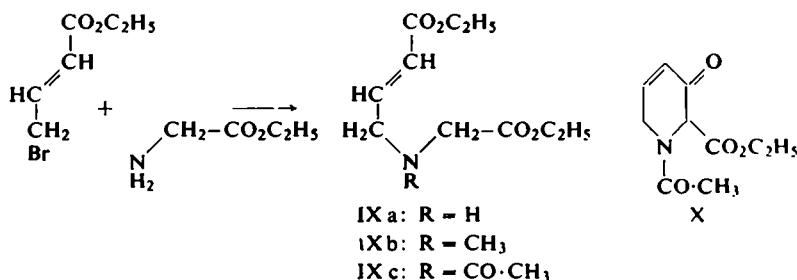
²⁾ S. HÜNIG und H. KAHANEK, Chem. Ber. 86, 518 [1953].

³⁾ Methoden der Organ. Chemie (Houben-Weyl), Bd. II, S. 695, 4. Aufl., Verlag G. Thieme, Stuttgart 1953.

Wenn also bei der Dieckmann-Kondensation des Esters IVc unter den im Versuchsteil beschriebenen Bedingungen im wesentlichen der Ketoester I entsteht, so zeigt dies, daß eine Acetaminogruppe die benachbarte Methylenegruppe protonenaktiv macht; d. h. man beobachtet den umgekehrten Effekt wie ihn McELVAIN¹⁾ bei der Methylaminogruppe fand.

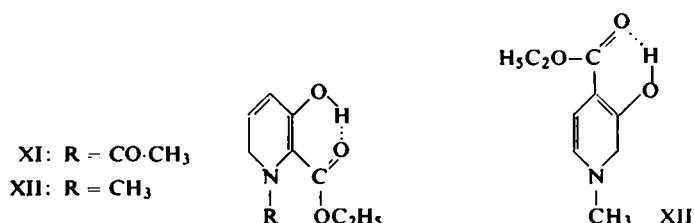
Während 4-Hydroxy-piperidin-carbonsäure-(2)⁴⁾ und 5-Hydroxy-piperidin-carbonsäure-(2)⁴⁾ in der Natur vorkommen, ist die von uns synthetisierte 3-Hydroxy-piperidin-carbonsäure-(2) bisher noch nicht beobachtet worden*).

Bemerkenswerte Eigenschaften weist der ungesättigte Piperidonester X auf, der folgendermaßen dargestellt wird: γ -Brom-crotonsäure-äthylester wird mit Glykokoll-äthylester in einem Gemisch von Tetrahydrofuran und wässr. Kaliumcarbonatlösung umgesetzt, wobei in guter Ausbeute der ungesättigte Dicarbonsäureester IXa entsteht.



Nach Acetylierung zu IXc wird bei 0° in Toluol mit Kalium-tert.-butylat cyclisiert. Unter Einhaltung der im Versuchsteil angegebenen Bedingungen erhält man X in guter Ausbeute als eine aus Äther in langen gelblichen Nadeln kristallisierende Verbindung vom Schmp. 86–88°. Sie löst sich bereits in Hydrogencarbonatlösung. Um die Verbindung in Freiheit zu setzen, muß schnell über den Neutralpunkt angesäuert werden; säuert man langsam über das neutrale Gebiet an, so erhält man ausschließlich Polymere. In reinem Zustand ist die Verbindung viele Wochen haltbar.

Die Verbindung bildet ein Semicarbazon vom Schmp. 218°. Im IR-Spektrum (in Chloroform) sieht man eine scharfe Bande bei 1665/cm, ähnlich wie bei I. Auch diese Verbindung liegt als chelatisiertes Enol vor, so daß die Formel XI vorzuziehen ist.



Im UV-Spektrum (in Äthanol) beobachtet man ein Absorptionsmaximum bei 260 m μ (log ϵ = 4.20).

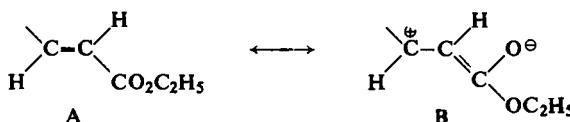
* S. Anm. b. d. Korr. S. 1581.

⁴⁾ A. I. VIRTANEN und S. KARI, Acta chem. scand. 8, 1290 [1954]; 9, 170 [1955].

Daß es sich tatsächlich um eine Verbindung der Konstitution X handelt, geht daraus hervor, daß man sie durch katalyt. Hydrierung mit Pd auf Kohle unter Absättigung einer Doppelbindung in I verwandeln kann.

Die überraschendste Eigenschaft von X ist die Beständigkeit als Alkali-enolat und als freies Enol. Genau beim Neutralpunkt in wäßriger Lösung tritt sofort Polymerisation ein.

Während der Cyclisierung des Esters IXc muß eine Umlagerung der ursprünglich *trans*-gelagerten Crotonsäuregruppierung in die *cis*-Anordnung erfolgt sein. In alkalischem Medium ist bekanntlich bei α,β -ungesättigten Carbonsäureestern die mesomere Grenzform B beteiligt, so daß unter den Bedingungen der Cyclisierung eine Umwandlung in die *cis*-Form möglich erscheint.



Schließlich haben wir den *N*-methyl-substituierten Dicarbonsäureester IXb aus γ -Brom-crotonsäure-äthylester und Sarkosinester hergestellt und in der gleichen Weise in Toluol mit Kalium-tert.-butylat cyclisiert. Das Reaktionsprodukt wurde als Oxalat und Hydrochlorid in krist. Form isoliert. Es handelt sich um eine Verbindung der Summenformel $C_9H_{13}NO_3 \cdot HCl$. Die Konstitution dieses Piperidonesters ist noch nicht gesichert. Die nachfolgend beschriebenen Umsetzungen sind mit den beiden möglichen Strukturen XII und XIII vereinbar.

Löst man das Hydrochlorid in Wasser und scheidet daraus die freie Base mit konz. Kaliumcarbonatlösung ab, so erhält man nicht die Ausgangsverbindung. Der Äthoxylwert des Reaktionsprodukts läßt den Verlust eines Äthanmoleküls aus zwei Molekülen XII oder XIII erkennen. Offenbar ist Dimerisierung und gleichzeitig Lactonbildung aus einer Carbäthoxygruppe und einer enolischen Hydroxylgruppe erfolgt.

Auch beim Kochen mit verd. Salzsäure beobachtet man Dimerisierung und keine Ketonspaltung. Die erhaltene Verbindung zeigt Analysenwerte, die gut auf die Formel $C_{15}H_{22}N_2O_4 \cdot 2HCl$ (1 Äthoxyl) stimmen. Die Struktur der beiden Reaktionsprodukte ist noch unklar.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

N-Acetyl-imino-essigsäure- γ -buttersäure-diäthylester (IVc): 135 g α -Pyrrolidon-*N*-essigsäure-äthylester werden in 900 ccm 25-proz. Salzsäure 48 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird die Lösung i. Vak. vollständig eingedampft, der Rückstand unter Rückfluß in 500 ccm Äthanol gelöst, mit 150 ccm Benzol versetzt und das ternäre Gemisch über eine Kolonne abdestilliert, bis der Siedepunkt des reinen Äthanols erreicht ist. In die alkoholische Lösung leitet man unter Röhren und Erhitzen zum Sieden bis zur Sättigung Chlorwasserstoff ein. Wenn die Sättigung erreicht ist, kocht man noch 5 Stdn. unter Rückfluß. Man verdampft wiederum i. Vak. und gießt den sirupösen Rückstand unter starkem Röhren und Kühlen auf 0° in 100 ccm einer gesättigten wäßr. Kaliumcarbonatlösung.

Der so gewonnene Ester IVa wird bei 0° durch Zutropfen von 130 ccm Acetanhydrid acetyliert. Man röhrt noch 1 Stde. kräftig und extrahiert den Ester dreimal mit 200 ccm

Benzol. Nach dem Trocknen und Verdampfen des Benzols i. Vak. bleiben 120 g eines ölichen Rückstandes, der fraktioniert wird. Farbl. viskoses Öl. Sdp. 0.05 130–135°. n_D^{20} 1.4567. Ausb. 103 g (50 % d. Th.).

$C_{12}H_{21}NO_5$ (259.3) Ber. C 55.58 H 8.17 N 5.41 OC_2H_5 34.80 CH_3CO 16.60
Gef. C 55.82 H 8.43 N 5.72 OC_2H_5 33.23 CH_3CO 14.40

1-Acetyl-3-oxo-piperidin-carbonsäure-(2)-äthylester (I): 80 ccm absol. tert.-Butylalkohol und 50 ccm absol. Toluol werden in einem mit Rückflußkühler, Rührer und Tropftrichter versehenen Dreihalskolben mit 6.3 g Kalium versetzt. Nach der Reaktion wird der Kühler gegen eine Kolonne ausgewechselt und nach Zugabe von 100 ccm absol. Toluol unter Röhren destilliert. Indem man durch Zugabe von weiterem Toluol die Flüssigkeitsmenge im Kolben konstant hält, destilliert man, bis aller überschüss. tert.-Butylalkohol durch Toluol verdrängt, d.h. bis der Siedepunkt des reinen Toluols (110°) erreicht wird.

Man kühlt auf 0° ab und gibt bei dieser Temperatur unter Röhren 60 g des *Esters IVc* innerhalb von 20 Min. zu. Nach 30 Min. wird die entstandene gelbliche Lösung dreimal mit je 20 ccm eiskaltem Wasser im Scheidetrichter extrahiert, die wäßrigen Extrakte möglichst bald mit Salzsäure auf pH 1.5 gebracht und mit Chloroform mehrmals extrahiert. Die hellgelbe Chloroformlösung wird über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Das zurückbleibende Öl wird bei 0.05 Torr destilliert und die Fraktion von 105–110° abgetrennt. Ausb. 25 g (45 % d. Th.). Die Fraktion wird 20 Stdn. bei 0° aufbewahrt, wobei der Kolbeninhalt kristallisiert. Aus absol. Äther bei –20° umkristallisiert, erhält man 15 g (27 % d. Th.) farblose Nadeln vom Schmp. 54°.

$C_{10}H_{15}NO_4$ (213.2) Ber. C 56.33 H 7.10 N 6.58 OC_2H_5 21.20 CH_3CO 20.21
Gef. C 56.53 H 7.39 N 7.33 OC_2H_5 19.80 CH_3CO 19.57

Ozonisierung: 2 g *I* werden in 20 ccm Methanol bei –50° bis zur Blaufärbung ozonisiert. Das Reaktionsgemisch versetzt man mit 1 g Ätznatron in 200 ccm Wasser und verdampft das Methanol. Die wäßr. Lösung läßt man 4 Stdn. unter Rückfluß kochen, neutralisiert mit Eisessig und versetzt mit 100 mg Calciumchlorid. Beim Stehenlassen fällt *Calciumoxalat* als feiner Niederschlag aus, der filtriert und mit Wasser nachgewaschen wird.

$Ca_2C_2O_4$ (128.1) Ber. Ca 31.20 C_2O_4 68.75
Gef. Ca *) 27.40, 26.50 C_2O_4 **) 78.60, 78.70

*) Flammenphotometrisch bestimmt

**) Titrimetrisch mit $n/100 KMnO_4$ ermittelt

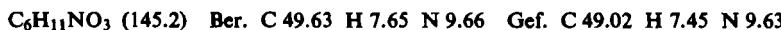
1-Acetyl-3-acetoxy-piperidin-carbonsäure-(2)-äthylester (VIIb): 5 g des *Ketoesters I* werden in 100 ccm Wasser gelöst und in Gegenwart von 1 g Raney-Nickel bei Normaldruck hydriert. Die für eine Doppelbindung berechnete Menge *Wasserstoff* wird aufgenommen. Nach dem Eindampfen i. Vak. verbleibt ein farbloses, dickflüssiges Öl, das beim langen Stehenlassen im Exsikkator über P_2O_5 teilweise kristallisiert (VIIa).

4.5 g dieses Hydrierungsproduktes werden mit 50 ccm *Acetanhydrid* 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dessen Abdampfen i. Vak. verbleibt ein schwach gelbes Öl, das beim Zusatz von Äther kristallisiert. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äther 3.6 g (60 % d. Th.) *VIIb* vom Schmp. 85°.

$C_{12}H_{19}NO_5$ (257.3) Ber. C 56.00 H 7.45 N 5.45 OC_2H_5 17.50 CH_3CO 33.90
Gef. C 56.21 H 7.35 N 5.63 OC_2H_5 17.65 CH_3CO 31.24

3-Hydroxy-piperidin-carbonsäure-(2) (VIII): 3 g *VIIb* werden mit 30 ccm 15-proz. Salzsäure 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Eindampfen i. Vak. und Verdünnen mit 20 ccm Wasser wird die Aminosäure an einem sauren Austauscher (Zeocarb 215) adsorbiert. Nach dem Auswaschen mit dest. Wasser bis zur neutralen Reaktion wird die Aminosäure

mit 2-proz. Ammoniak eluiert. Die Aminosäurelösung wird i. Vak. eingedampft, mit wenig Wasser gelöst und durch Zusatz von Alkohol zur Kristallisation gebracht. Ausb. 850 mg (50 % d. Th.) *VIII* vom Schmp. 287° (Zers.).



Bei der Chromatographie in Wasser/Phenol auf Papier Schleicher & Schüll 2040 bgl findet man den *Rf*-Wert 0.76. Die Aminosäure gibt mit Ninhydrin einen braunvioletten Fleck.

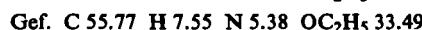
Umwandlung von VIIa in Pipocolinsäure: 1 g *VIIa*, gelöst in Wasser, wird mit 15 ccm 70-proz. Jodwasserstoffsäure und 1 g rotem Phosphor im Ölbad auf 150° erhitzt. Nach dem Abdampfen der Säure bleibt ein gelbliches Öl zurück, das nach dem Lösen in Wasser über einen sauren Austauscher (Dowex 50) geschickt wird. Eine Probe des Eluats mit Ammoniak erweist im aufsteigenden Papierchromatogramm im System Phenol/Wasser die Identität mit authent. DL-Pipocolinsäure.

Imino-essigsäure-γ-crotonsäure-diäthylester (IXa): In einem mit Rührer und Rückflußkühler versehenen Dreihalskolben werden 160 ccm gesättigte wäbr. Kaliumcarbonatlösung mit 300 ccm reinem Tetrahydrofuran überschichtet. Nach Zugabe von 160 g *Glykoll-äthylester-hydrochlorid* lässt man unter starkem Rühren und Erhitzen bis zum Rückfluß 80 g *γ-Brom-crotonsäure-äthylester* innerhalb 1 Stde. zutropfen. Schließlich wird unter weiterem Rühren 1 Stde. gekocht. Nach dem Absaugen von Kaliumsalzen wird im Scheide-trichter abgetrennt und die wäbr. Schicht nochmals mit 100 ccm Tetrahydrofuran extrahiert. Die Tetrahydrofuranlösungen werden über Kaliumcarbonat getrocknet und i. Vak. eingedampft, wobei 70 g (70 % d. Th.) eines Öles zurückbleiben. Das Öl lässt sich nicht ohne Veränderung i. Vak. destillieren.



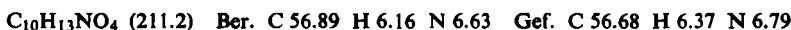
Aus der salzauren Lösung fällt bei Zugabe von Natriumnitritlösung ein gelbliches Öl aus.

N-Acetyl-imino-essigsäure-γ-crotonsäure-diäthylester (IXc): Fügt man beim letzten Versuch nach der Zugabe des Bromcrotonsäureesters unter starker Kühlung 80 ccm *Acet-anhydrid* tropfenweise unter Rühren zu, so erhält man 65 g eines Öls vom Sdp.₁ 160–165°.



I-Acetyl-3-oxo-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-carbonsäure-(2)-äthylester (X): Einer Lösung von Kalium-tert.-butylat in 2 l Toluol (analog der Darstellung von I aus 5.25 g Kalium hergestellt) lässt man bei –5° unter Rühren 33 g *IXc* zutropfen.

Man lässt 1 Stde. stehen und versetzt dann mit einem Gemisch aus 50 ccm *n* NaOH und 100 g Eis. Die Toluolschicht wird von der wäbr. Schicht abgetrennt und nochmals mit etwas kalter Natronlauge ausgezogen. Die alkalische Enolatlösung wird unter Rühren in ein Gemisch von 300 ccm 2*n* H₂SO₄ und etwas Eis gegeben, damit das neutrale Gebiet möglichst schnell durchlaufen wird. Das ausgefallene krist. *Piperidon X* wird in peroxydfreiem Äther aufgenommen und die Ätherlösung über Natriumsulfat getrocknet. (In diesem Zustand ist die Verbindung relativ gut im Kühlschrank haltbar.) Kühlt man die Ätherlösung stark ab, so fallen lange seidige Nadeln vom Schmp. 86–88° aus. Die Verbindung kann aus Äther umkrist. werden. Ausb. 13.5 g (50 % d. Th.).



Das in der üblichen Weise hergestellte *Semicarbazon* schmilzt bei 218°.



Hydrierung von X zu I: 1 g X wird in Essigester bei Gegenwart von Pd auf Kohle hydriert. Nach Aufnahme von einem Mol. Wasserstoff kommt die Hydrierung zum Stillstand. Nach dem Filtrieren und Eindampfen des Lösungsmittels i. Vak. bleibt ein öliger Rückstand, der in Wasser spielend löslich ist und mit Eisenchlorid eine starke Enolreaktion zeigt. Im Kühlschrank kristallisiert die Verbindung nach einigen Tagen. Es wird abgesaugt und aus Äther umkristallisiert. Schmp. 45°. Das IR-Spektrum erweist die Identität mit I.

N-Methyl-imino-essigsäure-γ-crotonsäure-diäthylester (IXb): Die Kondensation von 80 g *γ-Brom-crotonsäure-äthylester* mit 180 g *Sarkosin-äthylester-hydrochlorid* wird, wie bei IXa beschrieben, durchgeführt. Man erhält ein Öl vom Sdp.₁ 124–130°. Ausb. 68 g (50 % d. Th.).

$C_{11}H_{19}NO_4$ (229.2) Ber. C 57.60 H 8.30 N 6.10 Gef. C 57.20 H 8.11 N 6.00

Cyclisierung von IXb: 10.5 g Kalium werden in 200 ccm reinem tert.-Butylalkohol in einem Dreihalskolben mit Rührer und Rückflußkühler umgesetzt. Nun wird mit 1 l absol. Toluol verdünnt und das Gemisch Butanol/Toluol über eine Kolonne unter starkem Rühren abdestilliert. Man lässt ebensoviel frisches Toluol zutropfen (bis zum Sdp. 110°), wie Gemisch abdestilliert.

Den Kolbeninhalt kühlte man auf etwa 20° ab und lässt unter Rühren 115 g IXb im Laufe von 30 Min. zutropfen. Nach 1 Stde. wird mit 60 ccm 50-proz. Essigsäure neutralisiert, von anorganischem Material abgesaugt und über Natriumsulfat getrocknet.

Man füllt die Esterbase mit einer Lösung von 45 g *Oxalsäure* in 100 ccm Äthanol. Das rohe Oxalat wird in 4 Anteilen in jeweils 80 ccm Wasser gelöst, filtriert und mit 100 ccm Äthanol versetzt. Farblose Kristalle vom Schmp. 182–184°, Ausb. 60 g (52 % d. Th.).

$C_9H_{13}NO_3 \cdot C_2H_2O_4$ (273.2) Ber. C 52.58 H 6.13 N 6.13 OC₂H₅ 19.72
Gef. C 50.13 H 5.89 N 5.91 OC₂H₅ 19.92

2 g des Oxalats werden in 10 ccm 20-proz. äthanol. HCl gelöst und Äther bis zur Trübung zugesetzt. Beim Reiben erhält man farbl. Kristalle. Schmp. 175° (aus Äthanol).

$C_9H_{13}NO_3 \cdot HCl$ (219.6) Ber. C 49.23 H 6.37 Cl 16.17 N 6.37 OC₂H₅ 20.49
Gef. C 48.78 H 6.49 Cl 15.99 N 6.41 OC₂H₅ 20.33

Umwandlung der Verbindung XII bzw. XIII mit Kaliumcarbonatlösung: 500 mg des Hydrochlorids werden zu 3 ccm einer währ. gesättigten Kaliumcarbonatlösung gegeben. Es scheidet sich ein gelbes Öl ab, das in Äthanol aufgenommen wird. Bei Zugabe von äthanol. HCl fällt ein krist. Niederschlag vom Schmp. 197° aus. Aus Äthanol zweimal umkrist. Schmp. 202°. Ausb. 400 mg (80 % d. Th.).

Gef. OC₂H₅ 13.23

Umwandlung der Verbindung XII bzw. XIII mit Salzsäure: 1.15 g des Hydrochlorids werden in 30 ccm 2nHCl 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht, wobei sich Kohlendioxyd entwickelt. Man dampft die Salzsäure i. Vak. ein und kristallisiert den Rückstand aus Äthanol zweimal um. Ausb. 600 mg. Schmp. 193°.

$C_{15}H_{22}N_2O_4 \cdot 2HCl$ (367.4) Ber. C 49.03 H 6.59 Cl 19.32 OC₂H₅ 12.25
Gef. C 48.65, 48.79 H 6.65, 6.59 Cl 19.34 OC₂H₅ 11.99