

SUMMARY.

(a) A modified synthesis of arylamino-acetonitriles and diarylaminoacetonitriles is described. In some cases we observed instead of the expected nitriles crystalline N,N'-methylene-bis-arylamines. These are not byproducts, but intermediates of the nitril formation.

(b) The hydrogenation of heterocyclic aminoacetonitriles can be conducted to give diethylene-triamines as the main products. Previously found dissociation rules are confirmed by the new heterocyclic diethylene-triamines. In the investigated cases the introduction of an acetonitrilgroup into an amine diminishes the dissociation constant of the latter in the average by $3 \cdot 10^6$.

Forschungslaboratorien der *CIBA Aktiengesellschaft*, Basel,
Pharmazeutische Abteilung.

20. Über Alkylenimin-Derivate.

5. Mitteilung.¹⁾

Synthese einiger 3-Aryl-3-oxy-piperidine

von **B. M. Iselin** und **K. Hoffmann**.

(12. XII. 53.)

Die Reaktion von N-Alkyl-2-piperidon und von N-Alkyl-4-piperidon mit Arylmagnesiumhalogeniden ist von *Lee et al.*²⁾³⁾ eingehend untersucht worden. Es wurde gezeigt, dass aus ersteren beim Umsetzen mit Phenylmagnesiumbromid durch eine spontane Dehydrierung des tertiären Carbinols N-Alkyl-2-phenyl-1,4,5,6-tetrahydro-pyridin gebildet wird, während aus letzterem das erwartete N-Alkyl-4-phenyl-4-oxy-piperidin entsteht. Im Zusammenhang mit unseren Untersuchungen über in 3-Stellung disubstituierte Piperidin- und Pyrrolidin-Derivate⁴⁾ interessierten uns 3-Aryl-3-oxy-piperidine im Hinblick auf ihre mögliche pharmakologische Wirksamkeit, da sie als ringgeschlossene β -Phenyl- β -oxyäthylamine aufgefasst und mit Verbindungen vom Typus des Ephedrins verglichen werden können.

Als einziger Vertreter dieser Substanzklasse ist das N-Methyl-3-phenyl-3-oxy-piperidin beschrieben worden⁵⁾. Im Bestreben, ein am Stickstoff nicht substituiertes Derivat zu synthetisieren, versuchten

¹⁾ 4. Mitteilung: *Helv.* **36**, 1815 (1953).

²⁾ *J. Lee, A. Ziering, S. D. Heineman & L. Berger, J. Org. Chem.* **12**, 885 (1947).

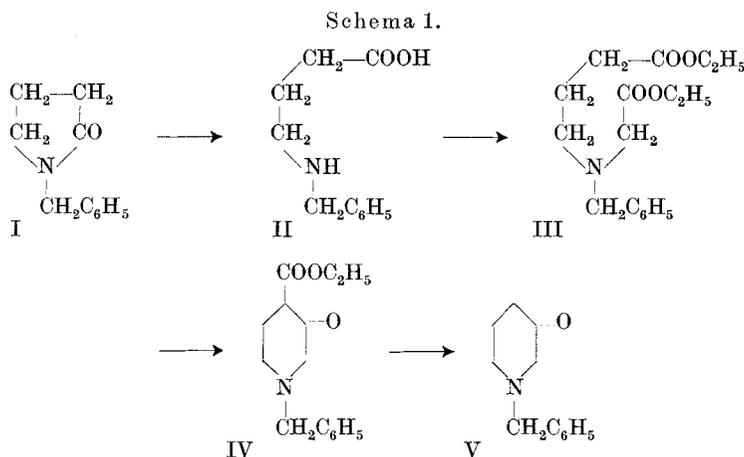
³⁾ *A. Ziering, L. Berger, S. D. Heineman & J. Lee, J. Org. Chem.* **12**, 894 (1947).

⁴⁾ *E. Tagmann, E. Sury & K. Hoffmann, Helv.* **35**, 1235 (1952).

⁵⁾ *S. M. McElvain & J. F. Voza, Am. Soc.* **71**, 896 (1949).

wir zuerst die Anlagerung von Acrylnitril bzw. Acrylester an das α -C-Atom von Mandelsäurenitril bzw. O-Acetylmandelsäurenitril, um anschliessend einen intramolekularen Ringschluss zum 3-substituierten 2,6-Dioxo-piperidin nach der von uns kürzlich beschriebenen Methode¹⁾ durchzuführen. Die *Michael*-Kondensation trat jedoch auch unter drastischen Bedingungen nicht ein.

Wir wählten daher als Ausgangsmaterial für einen andern Syntheseweg das N-Benzyl-3-oxy-piperidin, das in eleganter Weise durch Einwirkung von Bromwasserstoff auf N-Benzyl-tetrahydro-furfurylamin erhalten wird²⁾. Es war zu erwarten, dass sich N-Benzyl-3-oxy-piperidin durch milde Oxydation in N-Benzyl-3-piperidon überführen liesse, und dass durch anschliessende Umsetzung mit Arylmagnesiumhalogenid und katalytische Entbenzylierung das gewünschte 3-Aryl-3-oxy-piperidin erhalten werden könne. Die 3-Oxygruppe erwies sich jedoch als resistent gegenüber der Oxydation mit Chromtrioxyd oder Kaliumpermanganat³⁾. N-Benzyl-3-piperidon wurde daher auf dem von *McElvain & Vozza*⁴⁾ für die Darstellung von N-Methyl-3-piperidon angegebenen Weg nach Schema 1 hergestellt.



Die Reaktion von N-Benzyl-3-piperidon (V) mit einem Arylmagnesiumbromid lieferte die kristallinen tertiären Carbinole VI, die durch katalytische Entbenzylierung mit Palladium auf Tierkohle in 3-Aryl-3-oxy-piperidine (VII) übergeführt wurden (Schema 2).

Die Acylierung der Hydroxylgruppe in N-Benzyl-3-phenyl-3-oxy-piperidin und die Entbenzylierung der O-Acylderivate ergab einige

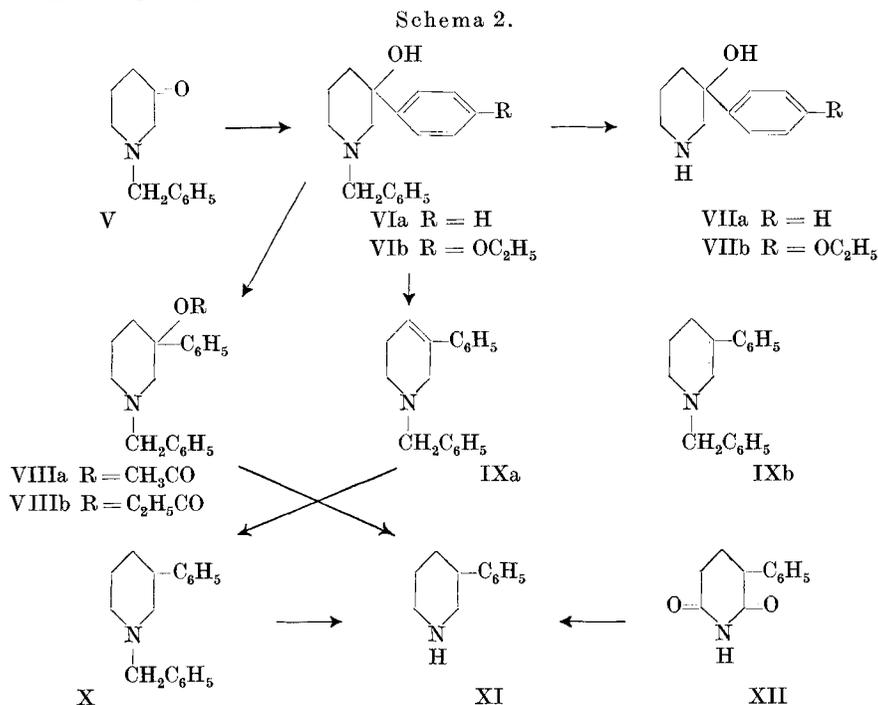
¹⁾ *E. Tagmann, E. Sury & K. Hoffmann, Helv* **35**, 1235 (1951).

²⁾ *R. Paul & S. Tchelitcheff, C. r.* **221**, 560 (1945).

³⁾ Dies entspricht der schweren Oxydierbarkeit der Oxygruppe von N-Alkyl-4-oxy-piperidinen; vgl. *K. N. Campbell, J. F. Ackerman & B. K. Campbell, J. Org. Chem.* **15**, 337 (1950).

⁴⁾ *S. M. McElvain & J. F. Vozza, Am. Soc.* **71**, 896 (1949).

unerwartete Resultate. Wenn Acetanhydrid oder Propionsäureanhydrid als Acylierungsmittel verwendet wurden, so entstanden zwar die erwarteten O-Acylverbindungen VIII; mit Acetylchlorid fand jedoch eine Dehydratisierung zum ungesättigten Produkt IX statt¹⁾. Dieses Verhalten entspricht demjenigen von N-Methyl-4-aryl-4-oxy-piperidinen, die bei Acylierung mit Acetylchlorid eine Tendenz zur Wasserabspaltung zeigen²⁾.



Die katalytische Reduktion der O-Acylverbindungen VIII mit Palladium als Katalysator führte nicht zu den erwarteten 3-Phenyl-3-acyloxy-piperidinen, sondern es entstand unter milden Bedingungen, d. h. bei Anwendung von relativ wenig Katalysator, N-Benzyl-3-phenyl-piperidin (X). Offensichtlich ist in dieser Reaktion die Hydrogenolyse der 3-Acyloxygruppe rascher erfolgt als diejenige der N-Benzylgruppe. Bei Anwendung der vierfachen Katalysatormenge entstand

¹⁾ Das UV.-Spektrum deutet auf das Vorliegen des Δ^3 -Piperideins (IXa) hin, da die maximale Absorption (λ max. 241 $m\mu$; ϵ 12200) ziemlich genau derjenigen von β -Methylstyren (λ max. 244 $m\mu$; ϵ 12600) entspricht. Für das Δ^2 -Piperidein (IXb), das eine Aminogruppe am Ende des konjugierten Systems aufweist, wäre eine bathochrome Verschiebung des Absorptionsmaximums zu erwarten (vgl. K. Bowden, E. A. Braude, E. R. H. Jones & B. C. L. Weedon, Soc. 1946, 45). Auch die Basizität ($pK = 9,2$ in 50-proz. Alkohol), die derjenigen der gesättigten Verbindung X sehr ähnlich ist ($pK = 9,5$), spricht für die Struktur IXa, da für IXb eine beträchtliche Schwächung der Basizität zu erwarten wäre.

²⁾ A. Ziering et al., l. c.

aus N-Benzyl-3-phenyl-3-acetoxy-piperidin (VIIIa) direkt 3-Phenyl-piperidin (XI). Diese Verbindung wurde auch bei weiterer Hydrierung von X erhalten und ist zu Vergleichszwecken aus 3-Phenyl-2,6-dioxo-piperidin (XII) durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid dargestellt worden. Eine Übersicht über die verschiedenen Reaktionen vermittelt Schema 2.

Die in dieser Arbeit beschriebenen Verbindungen wurden auf adrenergische Wirksamkeit geprüft, da sie, wie eingangs erwähnt, eine gewisse chemische Ähnlichkeit mit den biologisch wirksamen β -Phenyl- β -oxy-äthylaminen aufweisen. Die pharmakologische Prüfung¹⁾ ergab, dass die am Stickstoff mit einer Benzylgruppe substituierten Derivate teilweise eine sehr schwache adrenergische Wirksamkeit zeigen, während die am Stickstoff unsubstituierten Verbindungen im Gegenteil einen schwachen Adrenalin-Antagonismus ausüben.

Experimenteller Teil²⁾.

γ -(N-Benzyl)-aminobuttersäure-hydrochlorid (II): 333 g (1,9 Mol) N-Benzyl-2-pyrrolidon³⁾ (I) (Sdp. 112–113°/0,08 mm) wurden mit 500 cm³ konz. Salzsäure 24 Std. am Rückfluss erhitzt, unter Einleiten von Salzsäure während der ersten 8 Std. Die Lösung wurde dann im Vakuum zur Trockne eingedampft, der feste Rückstand mit 500 cm³ Aceton verrieben und das kristalline Material abfiltriert: 247 g (56%). Aus der eingedampften Mutterlauge konnte durch nochmalige Behandlung mit Salzsäure weiteres Material erhalten werden. Das aus Methanol-Äther umkristallisierte Hydrochlorid schmolz bei 168–169°⁴⁾.

$C_{11}H_{15}O_2N, HCl$	Ber. C 57,51	H 7,02	N 6,10%
	Gef. „ 57,66	„ 7,21	„ 6,08%

γ -(N-Benzyl-N-carbäthoxy-methyl)-aminobuttersäure-äthylester (III): Für die Darstellung dieser Verbindung hielten wir uns genau an die von *McElvain*⁵⁾ für die Synthese des entsprechenden N-Methylderivates angegebene Vorschrift, so dass eine nochmalige Beschreibung des etwas langwierigen Prozesses überflüssig ist. Aus 230 g (1 Mol) γ -(N-Benzyl)-aminobuttersäure-hydrochlorid wurden 220 g Rohprodukt erhalten, das durch eine Kugelkolonne destilliert wurde. Der Vorlauf, Sdp. 100–128°/0,07 mm, bestand hauptsächlich aus N-Benzyl-pyrrolidon (46,6 g; 26%). Die bei 126–148°/0,07 mm destillierende Fraktion enthielt den Diester III (82,7 g; 27%), der direkt weiterverarbeitet wurde. Bei höheren Temperaturen destillierten saure Anteile, die nicht weiter untersucht wurden. Der Sdp. des reinen Diesters lag nach mehrmaliger Destillation bei 137–140°/0,06 mm.

$C_{17}H_{25}O_4N$	Ber. C 66,42	H 8,20	N 4,56%
	Gef. „ 66,77	„ 8,27	„ 4,50%

Eine Probe des Diesters wurde durch einstündiges Kochen mit konz. Salzsäure verseift. Das γ -(N-Benzyl-N-carboxymethyl)-aminobuttersäure-hydrochlorid schmolz nach Umkristallisieren aus Isopropylalkohol-Aceton bei 165–167°.

$C_{13}H_{17}O_4N, HCl$	Ber. N 4,87%	Gef. N 5,09%
-------------------------	--------------	--------------

¹⁾ Ausgeführt durch Dr. J. *Tripod* in den biologischen Laboratorien unserer wissenschaftlichen Abteilung.

²⁾ Die Smp. sind korrigiert.

³⁾ *E. Späth & J. Lintner*, B. **69**, 2727 (1936).

⁴⁾ *W. E. Hanford & R. Adams*, Am. Soc. **57**, 921 (1935), geben einen Smp. von 158–161° an.

⁵⁾ L. c.

1-Benzyl-4-carbäthoxy-3-piperidon (IV): 36,8 g (0,12 Mol) roher Diester III in 70 cm³ abs. Toluol wurden mit frisch aus 2,76 g (0,12 At.) Natrium bereitetem Natriumäthylat zum Sieden erhitzt, bis das Destillat keinen Alkohol mehr enthielt (90 Min.). Die erkaltete Lösung wurde mit 100 cm³ Äther verdünnt, mit Eis versetzt und mit 5-n. Salzsäure angesäuert. Das Hydrochlorid, das dabei teilweise kristallin ausfiel, wurde nicht isoliert, sondern das Gemisch wurde mit gesättigter Sodalösung alkalisch gestellt und die organische Phase abgetrennt, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Die Base wurde durch Lösen in Essigester und Zugabe der äquivalenten Menge von Salzsäure, gelöst in Essigester, in das Hydrochlorid übergeführt, das in einer Ausbeute von 26,2 g (73%) erhalten wurde. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Isopropanol Smp. 162—164°.

C₁₅H₁₉O₃N, HCl Ber. C 60,50 H 6,77 N 4,70%
Gef. „ 60,38 „ 7,04 „ 4,77%

1-Benzyl-3-piperidon (V): Eine Lösung von 15 g (0,05 Mol) 1-Benzyl-4-carbäthoxy-3-piperidin-hydrochlorid (IV) in 50 cm³ 4-n. Salzsäure wurde 3 Std. am Rückfluss erhitzt und dann im Vakuum eingedampft. Kristallisation des Rückstandes aus Aceton ergab 10,8 g (96%) Hydrochlorid vom Smp. 168—170°. Die freie Base, die in üblicher Weise aus dem Hydrochlorid gewonnen wurde, destillierte bei 89—91°/0,02 mm; sie war ausserordentlich oxydabel und färbte sich schon beim Stehen rasch braun.

C₁₂H₁₅ON Ber. C 76,15 H 7,99% Gef. C 75,95 H 7,95%

Das *Oxim* von 1-Benzyl-3-piperidon wurde als nicht kristallisierendes, zähes Öl vom Sdp. 123—125°/0,05 mm erhalten.

C₁₂H₁₆ON₂ Ber. N 13,72% Gef. N 13,55%

1-Benzyl-3-phenyl-3-oxy-piperidin (VIa): Zu einer *Grignard*-Lösung, hergestellt aus 9,6 g (0,4 At.) Magnesium, 63 g (0,4 Mol) Brombenzol und 50 cm³ Äther, wurde eine Lösung von 68 g (0,36 Mol) 1-Benzyl-3-piperidon (V) in 400 cm³ abs. Benzol unter Rühren innert 2 Std. bei 0° zugetropft. Nach beendetem Zutropfen wurde der Äther abdestilliert, die Benzollösung 2 Std. am Rückfluss erwärmt und dann mit Eis und mit 500 cm³ einer gesättigten wässrigen Lösung von Ammoniumchlorid versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand ergab bei der Destillation eine Fraktion vom Sdp. 142—148°/0,05 mm (81,1 g), die beim Erkalten teilweise kristallinisch erstarrte. Durch Umkristallisieren aus Petroläther wurden 62,9 g (59%) Base VIa vom Smp. 67—69° erhalten; nach mehrmaligem Umlösen Smp. 71—73°.

C₁₈H₂₁ON Ber. C 80,86 H 7,92% Gef. C 80,79 H 8,05%

Die Base wurde mittels Salzsäure in Essigester in das *Hydrochlorid* übergeführt; nach Umkristallisation aus Alkohol Smp. 231—233°.

1-Benzyl-3-(p-äthoxyphenyl)-3-oxy-piperidin (VIb) wurde in analoger Weise mit der *Grignard*-Lösung von p-Bromphenetol dargestellt; Smp. 91—93°, aus Aceton-Petroläther.

Hydrochlorid: Smp. 205—206°, aus Alkohol.

C₂₀H₂₅O₂N, HCl Ber. C 69,05 H 7,53% Gef. C 69,28 H 7,70%

3-Phenyl-3-oxy-piperidin (VIIa): 26,7 g (0,1 Mol) 1-Benzyl-3-phenyl-3-oxy-piperidin (VIa) wurden in 150 cm³ abs. Alkohol mit 15 g 10-proz. Palladium auf Tierkohle bei Zimmertemperatur und Normaldruck hydriert. Nach Aufnahme von 2,35 l Wasserstoff (ber. 2,24 l) innert 43 Std. wurde die Lösung filtriert und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde destilliert, Sdp. 103—107°/0,07 mm; das kristalline Destillat lieferte nach Umkristallisation aus Aceton-Petroläther 10,1 g (57%) Base VIIa vom Smp. 86—88°.

C₁₁H₁₅ON Ber. C 74,54 H 8,53% Gef. C 74,31 H 8,70%

Hydrochlorid: Smp. 234—236°, aus Isopropanol-Äther.

1-Acetyl-3-phenyl-3-oxy-piperidin: Acetylierung der Base VIIa mit einem schwachen Überschuss von Essigsäureanhydrid in abs. Methanol bei Zimmertemperatur ergab das N-Acetylderivat vom Smp. 142–144° (aus Aceton-Äther).

$C_{13}H_{17}O_2N$ Ber. C 71,20 H 7,82% Gef. C 71,42 H 7,66%

3-(p-Äthoxyphenyl)-3-oxy-piperidin (VIIb): durch Reduktion mit Palladium aus 1-Benzyl-(3-p-äthoxyphenyl)-3-oxy-piperidin gewonnen; Smp. 102–104°, aus Aceton-Äther.

Hydrochlorid: Smp. 157–159°, aus Isopropanol-Äther.

$C_{13}H_{19}O_2N, HCl$ Ber. C 60,57 H 7,82% Gef. C 60,75 H 7,74%

1-Benzyl-3-phenyl-3-acetoxy-piperidin (VIIIa): Eine Lösung von 4,6 g (0,017 Mol) 1-Benzyl-3-phenyl-3-oxy-piperidin (VIa) in 25 cm³ Acetanhydrid wurde mit 2 Tropfen konz. Schwefelsäure versetzt und in Stickstoff-Atmosphäre 3 Std. auf 100° erhitzt. Nach dem Einengen der Reaktionslösung unter vermindertem Druck wurde der Rückstand in Äther aufgenommen, mit ges. Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Die rohe Base (5,27 g) wurde direkt in das Hydrochlorid übergeführt (5,74 g; 97%), nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äthanol und Methanol-Aceton Smp. 182–184°.

$C_{20}H_{23}O_2N, HCl$ Ber. N 4,05% Gef. N 4,06%

1-Benzyl-3-phenyl-3-propionoxy-piperidin (VIIIb): Behandlung von VIa mit Propionsäureanhydrid in der oben beschriebenen Weise ergab das Hydrochlorid VIIIb vom Smp. 182–184° in 92-proz. Ausbeute.

$C_{21}H_{25}O_2N, HCl$ Ber. C 70,08 H 7,28% Gef. C 69,82 H 7,13%

1-Benzyl-3-phenyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin (IXa): 3,04 g (0,01 Mol) 1-Benzyl-3-phenyl-3-oxypiperidin-hydrochlorid VIa wurden in 15 cm³ Essigsäure und 15 cm³ Acetylchlorid in Stickstoff-Atmosphäre 2 Std. am Rückfluss erhitzt und darauf unter vermindertem Druck eingedampft. Der kristalline Rückstand ergab aus Äthanol-Aceton 2,19 g (76%) Hydrochlorid, das nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Isopropanol-Äther bei 199–201° schmolz.

$C_{18}H_{19}N, HCl$ Ber. C 75,64 H 7,05% Gef. C 75,73 H 7,10%

Das UV.-Spektrum in Alkohol zeigte eine Bande mit Maximum bei 241 m μ ($\epsilon = 12200$).

1-Benzyl-3-phenyl-piperidin (X): Eine Lösung von 3,1 g (0,01 Mol) frisch aus dem Hydrochlorid hergestelltem 1-Benzyl-3-phenyl-3-acetoxy-piperidin (VIIIa) in 30 cm³ abs. Äthanol wurde in Gegenwart von 0,5 g 10-proz. Palladium auf Tierkohle bei Zimmertemperatur und Normaldruck hydriert. Nach Aufnahme von 309 cm³ Wasserstoff (ber. für 1 Mol Wasserstoff 224 cm³) innert 8 Std. kam die Reduktion zum Stillstand. Die filtrierte Lösung wurde unter vermindertem Druck eingedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen und die Ätherlösung mit ges. Pottasche-Lösung und Wasser gewaschen und getrocknet. Die nach dem Eindampfen des Lösungsmittels erhaltene Base (2,02 g) wurde in Essigester gelöst und mittels einer Lösung von Salzsäure in Essigester in das Hydrochlorid übergeführt. Dabei kristallisierten 1,02 g (35%) Nadeln vom Smp. 210–212° nach Umkristallisation aus Aceton.

$C_{18}H_{21}N, HCl$ Ber. C 75,10 H 7,70% Gef. C 75,34 H 7,76%

Aus der eingengten Essigesterlösung schied sich langsam eine zweite Kristallfraktion aus (0,49 g; 25%), die beim Umkristallisieren aus Aceton Prismen vom Smp. 141–143° ergab. Dieses Material erwies sich identisch mit 3-Phenyl-piperidin-hydrochlorid (XI) (siehe unten).

1-Benzyl-3-phenyl-3-propionoxy-piperidin (VIIIb) und 1-Benzyl-3-phenyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin (IXa) lieferten bei Anwendung der oben angegebenen Gewichtsverhältnisse von Base und Katalysator ebenfalls 1-Benzyl-3-phenyl-piperidin-hydrochlorid (X) in 32- bzw. 81-proz. Ausbeute. Die Identität der Produkte wurde durch Misch-Smp. bewiesen.

3-Phenyl-piperidin (XI): a) Aus 1,56 g (0,0045 Mol) Hydrochlorid frisch bereitetes 1-Benzyl-3-phenyl-3-acetoxy-piperidin (VIIIa) wurde in 15 cm³ Äthanol mit 1,0 g 10-proz. Palladium auf Tierkohle hydriert. Die Wasserstoffaufnahme betrug 212 cm³ (ber. für 2 H₂ 202 cm³). Nach Aufarbeitung in der oben angegebenen Weise wurden 0,55 g (62%) Hydrochlorid gewonnen, das nach Umkristallisieren aus Isopropanol-Äther bei 142–144° schmolz.

C₁₁H₁₅N, HCl Ber. C 66,82 H 8,16% Gef. C 66,67 H 8,01%

b) Aus 1-Benzyl-3-phenyl-piperidin (X) wurde unter den gleichen Bedingungen das Hydrochlorid des 3-Phenyl-piperidins vom Smp. 141–143° (Misch-Smp. mit obigem Material identisch) in 74-proz. Ausbeute gewonnen.

c) Aus 3-Phenyl-2,6-dioxo-piperidin (XII): In einem mit Soxhlet-Aufsatz und Rückflusskühler versehenen Rührkolben wurde eine Suspension von 11,4 g (0,3 Mol) gepulvertem Lithiumaluminiumhydrid in 300 cm³ abs. Tetrahydro-furan in Stickstoffatmosphäre zum Sieden erhitzt und 20,8 g (0,11 Mol) 3-Phenyl-2,6-dioxo-piperidin¹⁾ aus dem Soxhlet eluiert. Nach völliger Elution wurde das Gemisch noch 2 Std. am Rückfluss erhitzt, darauf gekühlt, mit dem gleichen Volumen Äther verdünnt und vorsichtig mit Eis versetzt. Durch Zugabe von 200 cm³ 10-proz. Schwefelsäure wurde das ausgeschiedene Material klar gelöst und die noch etwas Ausgangsmaterial enthaltende organische Phase abgetrennt. Die wässrige Lösung wurde unter Kühlung mit 30-proz. Natronlauge alkalisch gestellt, mehrmals mit Äther extrahiert und die Ätherlösung mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Die rohe Base (15,9 g) ergab bei der Destillation 9,2 g (52%) 3-Phenyl-piperidin vom Sdp. 84–88°/0,06 mm. Das Hydrochlorid vom Smp. 140–142° erwies sich bei der Mischprobe als identisch mit den unter a) und b) beschriebenen Substanzen.

Die Analysen wurden in unseren mikroanalytischen Laboratorien unter der Leitung von Dr. H. Gysel durchgeführt.

SUMMARY.

The synthesis of N-benzyl-3-piperidone and its conversion to N-benzyl-3-aryl-3-hydroxy-piperidines is described. On catalytic debenzylation the derivatives with a free hydroxyl group show a normal behaviour whereas the O-acylated derivatives lose the acyloxy group as a result of hydrogenolysis.

Forschungslaboratorien der *CIBA Aktiengesellschaft*, Basel,
Pharmazeutische Abteilung.

¹⁾ Erhalten aus γ -Phenyl- γ -cyanobuttersäure-methylester durch intramolekularen Ringschluss; Smp. 138–140°; vgl. E. Tagmann, E. Sury & K. Hoffmann, l. c.
