

Für die quantitative Bestimmung wurden die den einzelnen Komponenten entsprechenden Fraktionen vereinigt (Abb. 1), durch Alkalisieren die Basen in die Chloroformphasen übergeführt und diese Lösungen mit 0,01 n p-Toluolsulfonsäure gegen 4-Dimethylaminoazobenzol titriert¹⁰⁾¹¹⁾.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Verband der Chemischen Industrie — Fonds der Chemischen Industrie — danken wir für die Förderung unserer Untersuchungen.

¹⁰⁾ R. Dietzel und W. Paul, Arch. Pharmaz. 273, 507 (1935).

¹¹⁾ H. Schönenberger, Chem. Ber. 91, 862 (1958).

Anschrift: Doz. H. Schönenberger, 8 München 2, Sophienstr. 10.

[Ph 090]

2453. H. Schönenberger, H. Vogel und E. Bamann

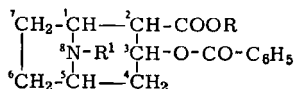
Über die Herstellung neuer lokalanästhetisch wirksamer Verbindungen*)

Aus dem Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München

(Eingegangen am 9. September 1964)

Es werden Verfahren zur Herstellung von „doppelt ringoffenem Cocain und Norcocain“ beschrieben. Geeignet sind zwei Verfahren, die von Acetessigester bzw. Crotonester und Aminoalkoholen ausgehen und zu den Zwischenprodukten β -Hydroxyalkylaminobuttersäureestern führen. Durch Benzoylierung werden aus diesen die lokalanästhetisch wirksamen Verbindungen N-Methyl-N-(3-n-Butanol-1-benzoesäureester)- β -aminobuttersäuremethylester und N-(3-n-Butanol-1-benzoesäureester)- β -aminobuttersäuremethylester hergestellt.

Verbindungen vom Typ des N-Methyl-N-(3-n-Butanol-1-benzoesäureester)- β -aminobuttersäuremethylesters (XI) und N-(3-n-Butanol-1-benzoesäureester)- β -aminobuttersäuremethylesters (VI) sind lokalanästhetisch wirksam. Sie können als Cocain ($R^1 = CH_3$; XI) und Norcocain ($R^1 = H$; VI) aufgefaßt werden, deren Ecgoninringe in Stellung 2—3 und 6—7 geöffnet sind.

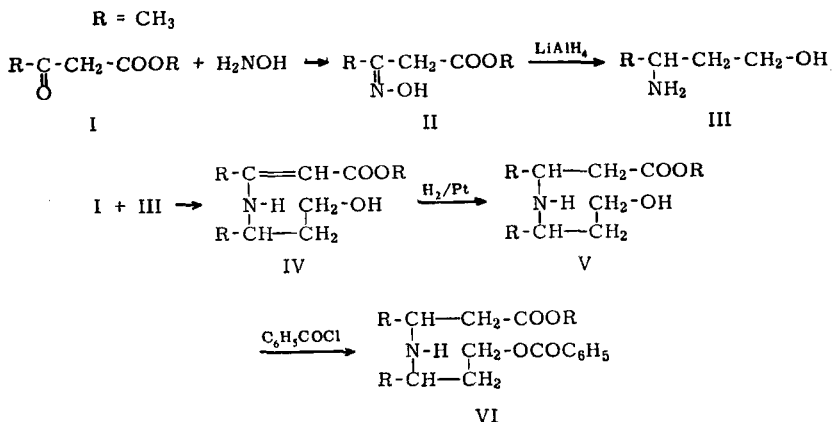


*) Herrn Professor Dr. W. Poethke zum 65. Geburtstag gewidmet.

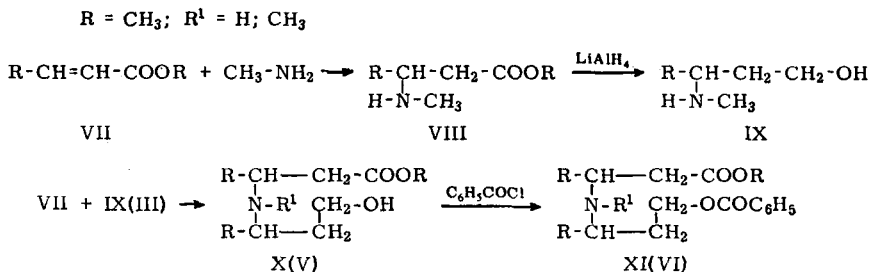
XI und VI zeigen gute oberflächen- und leitungsanästhetische Eigenschaften. Eine sympathicomimetische Wirkung wie beim (—)-Cocain ist nicht vorhanden.

Zur Herstellung von XI und VI wurden drei Wege beschritten.

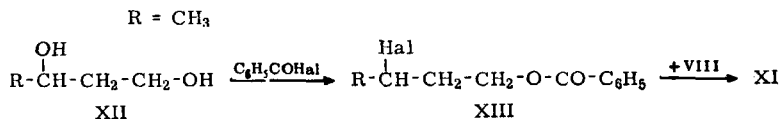
1. Verfahren:



2. Verfahren:



3. Verfahren:



Beim ersten Verfahren führt die Umsetzung von Acetessigsäuremethylester (I) mit 3-Amino-n-butan-1 (III) zu N-(3-n-Butanol-1)-β-aminocrotonsäuremethylester (IV), der durch katalytische Hydrierung in N-(3-n-Butanol-1)-β-aminobutter-

säuremethylester (V) übergeführt wird. Durch Reaktion mit Benzoylchlorid entsteht aus dieser Verbindung (V) das „doppelt ringoffene Norcocain“ (VI).

III wurde durch Reduktion von Acetessigesteroxim (II) mit Lithiumaluminiumhydrid hergestellt. Eine derartige Synthese wurde schon von *W. Treibs*¹⁾ am Beispiel des 2,7-Diaminooctan-1,8-diol beschrieben. Wegen seiner leichten Zersetzlichkeit reduzierten wir II als Rohprodukt und gewannen III im Gegensatz zu den in der Literatur angegebenen Verfahren²⁾ in guter Ausbeute.

Die Herstellung von β -Monoalkylaminocrotonsäureestern durch Reaktion von primären Aminen mit Acetessigsäureestern wurde erstmals von *O. Kuckert*³⁾ beschrieben und von *E. Knoevenagel*⁴⁾, *A. Skita*⁵⁾, *K. Takagi*⁶⁾ und *C. A. Grob*⁷⁾ zur Herstellung einer Reihe derartiger Verbindungen benutzt. Die Klärung, ob diese Reaktion zu Schiffchen Basen oder Crotonestern führt, versuchten *K. v. Auwers*⁸⁾, *K. W. F. Kohlrausch*⁹⁾, *W. Krabbe*¹⁰⁾ und *A. Seher*¹¹⁾. Letzterer fand bei Versuchen mit β -Aminocrotonsäureester, daß beide Formen in einem tautomeren Gleichgewicht vorliegen. Er bestimmte den Enamingehalt des β -Aminocrotonsäureesters mit 64%.

Im Gegensatz zu β -Alkylaminocrotonsäureestern sind β -Hydroxyalkylaminocrotonsäureester in der Literatur noch nicht beschrieben. Die Herstellung von IV gelingt in sehr guter Ausbeute durch einfaches Mischen der Komponenten I und III im Mol-Verhältnis 2 : 1.

Die Hydrierung von β -Alkylaminocrotonsäureestern wurde erstmals von *A. Skita*⁵⁾ durchgeführt. Die angegebene Methode der Hydrierung in wasserhaltigem Milieu mit Platin-Gelatine als Katalysator erbrachte nur geringe Ausbeuten. Nach unseren Befunden ist dagegen die Hydrierung von IV mit Platin in abs. Methanol besonders geeignet. Bei geringerem Überdruck und Raumtemperatur erhält man V innerhalb weniger Std. quantitativ. Die Benzoylierung von V führt nur in geringer Ausbeute zum „doppelt ringoffenen Norcocain“ (VI). Als Nebenprodukte erhält man größere Mengen der N-Benzoyl-Verbindung von V und VI. Obwohl die Produkte durch Craig-Verteilung und Destillation getrennt werden konnten, ist diese Methode wenig brauchbar. Die Benzoylierung des Hydrochlorids von V in Chloroform-Trichlorbenzol liefert VI mit einer Ausbeute von etwa 20%.

Das zweite Verfahren führt durch direkte Anlagerung der Aminoalkohole III und IX an Crotonsäuremethylester (VII) unter Umgehung der Zwischenstufe Alkylaminocrotonsäureester zu „doppelt ringoffenem Cocain“ (XI) und „Norcocain“ (VI).

1) Chem. Ber. 89, 58 (1956).

2) Farbenfabriken Bayer, DRP. 247 144, Frdl. 10, 1016 (1912).

3) Ber. dtsch. chem. Ges. 18, 618 (1885).

4) Ber. dtsch. chem. Ges. 32, 420 (1899).

5) Liebigs Ann. Chem. 453, 190 (1927).

6) J. Pharmac. Soc. Japan 72, 1592 (1952), ref. C. A. 46, 2752c (1952).

7) Helv. chim. Acta 36, 49 (1953).

8) Ber. dtsch. chem. Ges. 63, 1072 (1930).

9) Ber. dtsch. chem. Ges. 67, 982 (1934); Mh. Chem. 70, 226 (1937).

10) Ber. dtsch. chem. Ges. 74, 1895 (1941).

11) Arch. Pharmaz. 284, 371 (1951).

Die Herstellung von IX gelingt ohne Schwierigkeiten und in guter Ausbeute durch Reduktion von β -Methylaminobuttersäuremethylester (VIII) mit Lithiumaluminiumhydrid. IX wurde bereits von C. Mannich¹²⁾ durch Spaltung von β -Methylaminobutyraldehyd und nachfolgende Reduktion des β -Methylaminobutyraldehyds mit Natriumamalgam dargestellt. Das von uns synthetisierte IX stimmt mit den Konstanten des von C. Mannich¹²⁾ gewonnenen Produktes überein.

Die Bildung von β -Alkylaminobuttersäureestern aus Crotonsäureester und primären oder sekundären Aminen wurde erstmals von E. Philippi¹³⁾ erwähnt und von diesem sowie von K. Morsch¹⁴⁾ und D. W. Adamson¹⁵⁾ eingehend untersucht.

Im Gegensatz zu β -Alkyl- und β -Dialkylaminobuttersäureestern sind β -Hydroxyalkyl- und β -Alkyl-hydroxyalkylaminobuttersäureester in der Literatur noch nicht aufgeführt. Die Anlagerung von IX und auch von III an VII gelingt nach unseren Befunden durch Mischen äquimolekularer Mengen in alkoholischer Lösung bei Raumtemperatur. Nach mehrtägigem Stehen erhält man V in guter Ausbeute, die Ausbeute an X, dem N-Methylderivat von V, ist jedoch wesentlich geringer.

Die Acylierung von X gelingt mit Benzoylchlorid und Triäthylamin in absolutem Äther. Das „doppelt ringoffene Cocain“ (XI) wird so in einer Ausbeute von 45% erhalten.

Die Synthese von XI nach dem dritten Verfahren gelingt mit geringer Ausbeute durch Alkylierung von VIII mit 3-Halogen-n-butanol-1-benzoesäureester (XIII), den wir in guter Ausbeute aus Butandiol-1,3 (XII) und Benzoylhalogenid in Gegenwart von wasserfreiem Calciumchlorid gewinnen konnten.

Die zuletzt genannte Reaktion ist bekannt (M. Heyse¹⁶⁾), sie wurde bisher nur mit aliphatischen Säurechloriden durchgeführt. Die Reaktion von VIII mit XIII steht im Gegensatz zu der von S. A. Morell¹⁷⁾ gemachten Feststellung, nach der sekundäre Halogenester mit sekundären Aminen nicht reagieren. Wir lagerten den Benzoesäureester des Chlor- und des Brombutanols, sowie den Essigsäureester des Brombutanols an. Die Ausbeuten liegen in den beiden ersten Fällen unter 10%, in letzterem Fall bei 16%. Der Versuch der Umsetzung von VIII mit XIII in wasserfreiem Methanol unter Zusatz von Kaliumjodid nach dem Verfahren von R. O. Clinton¹⁸⁾ ergab nach der Aufarbeitung nur Ausgangsprodukte.

Beschreibung der Versuche

3-Amino-n-butanol-1 (III)

Die getrocknete ätherische Lösung des nach R. Schiff¹⁹⁾ gewonnenen II (0,4 Mol) wird mit abs. Äther auf 500 ml ergänzt und sodann unter Rühren einer Suspension von 28,5 g (0,75 Mol = 1,5facher Überschuß) Lithiumaluminiumhydrid in 900 ml abs. Äther zutropft. Man hält das Reaktionsgemisch noch 5 Std. bei gelindem Sieden und hydrolysiert

¹²⁾ Arch. Pharmaz. 264, 167 (1926).

¹³⁾ Mh. Chem. 51, 261 (1929).

¹⁴⁾ Mh. Chem. 60, 50 (1932).

¹⁵⁾ J. chem. Soc. (London) 1950, 885.

¹⁶⁾ DRP. 524 435, ref. C. 1931, II. 766.

¹⁷⁾ U. S. Pat. 2424 184 (1947), ref. C. A. 41, 7411 e (1947).

¹⁸⁾ J. Amer. chem. Soc. 71, 3366 (1949), ref. in Houben-Weyl, 4. Aufl., Stuttgart 1957, Bd. 11/1, 30.

¹⁹⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 28, 2731 (1895).

nach dem Erkalten. Der Äther wird abgesaugt, der Filtrerrückstand noch 2mal mit Äther aufgeschlämmt, zum Sieden erhitzt und abgesaugt. Die vereinigten Filtrate befreit man vom Äther und unterwirft den verbleibenden Rückstand der Destillation i. Vak.

Dünnflüssiges, scharf aminartig riechendes Öl, Sdp.₁₁ 63—65°, Ausbeute 13,5 g (37,8% d. Th.).

β -Methylaminobuttersäuremethylester (VIII)

a) Verfahren bei Normaldruck: 105 ml (0,3 Mol) einer 8,7proz. methanol. Methylaminlösung und 30 g (0,3 Mol) VII werden zusammengegeben. Man läßt das Gemisch einen Tag bei Raumtemperatur stehen. Die Herstellung der methanol. Methylaminlösung erfolgt durch Zutropfen einer wäßrigen 33proz. Methylaminlösung zu festem Natriumhydroxid und Einleiten des trockenen Methylamingases in abs. Methanol. Durch anschließende acidimetrische Titration wird der Methylamingehalt der Lösung ermittelt. Das vom Methanol befreite Reaktionsgemisch unterwirft man der Destillation i. Vak.

Farblose Flüssigkeit von aminartigem Geruch. Sdp.₁₂ 53°. Ausbeute 30,1 g (76,6% d. Th.).

b) Verfahren bei Überdruck: 19 g (0,6 Mol) flüssiges Methylamin werden in einem 1-l-Standautoklaven mit 60 g (0,6 Mol) gefrorenem VII zusammengegeben und 3 Std. auf 60° erhitzt. Die Herstellung des flüssigen Methylamins erfolgt durch Ausfrieren des in der obigen Weise erhaltenen Methylamingases. Das Reaktionsgemisch wird anschließend der Destillation i. Vak. unterworfen. Sdp.₁₃ 54°. Ausbeute 50 g (63,4% d. Th.).

3-Methylamino-n-butanol-1 (IX)

26,2 g (0,2 Mol) VIII werden in 400 ml abs. Äther gelöst und zu einer Suspension von 19 g (0,5 Mol = 5facher Überschuß) Lithiumaluminiumhydrid in 800 ml abs. Äther zutropft. Weiter verfährt man wie bei III angegeben.

Viskose Flüssigkeit von aminartigem Geruch. Sdp.₁₃ 77—79°. Ausbeute 17,2 g (83,2% d. Th.).

$C_5H_{13}NO$ (103,2)	Ber.: C 58,10	H 12,70	N 13,57
	Gef.: C 57,68	H 12,49	N 13,92

N-(3-n-Butanol-1)- β -aminocrotonsäuremethylester (IV)

23,2 g (0,2 Mol) I und 8,9 g (0,1 Mol) III werden zusammengegeben. Nach dem Erkalten wird das Reaktionsgemisch mit geglühtem Natriumsulfat geschüttelt und das Filtrat der Destillation i. Vak. unterworfen.

Gelbes Öl. Sdp._{0,01} 125—126°. Ausbeute 16 g (85,5% d. Th.).

$C_9H_{17}NO_3$ (187,2)	Ber.: C 57,70	H 9,15	N 7,47
	Gef.: C 57,58	H 9,14	N 7,85

N-(3-n-Butanol-1)- β -aminobuttersäuremethylester (V)

Der aus 2,1 g Platinchlorwasserstoffsäure nach Gattermann²⁰⁾ hergestellte Katalysator wird zusammen mit 100 ml wasserfreiem Methanol in die Schüttelbirne der Hydrierapparatur gegeben und der Suspension eine Lösung von 14,04 g (0,075 Mol) IV in 100 ml wasserfreiem Methanol zugefügt. Man führt die Hydrierung in der üblichen Weise durch

²⁰⁾ Gattermann-Wieland, Praxis des organischen Chemikers, 28. Aufl., Berlin 1958, S. 330.

und filtriert nach Beendigung der Wasserstoffaufnahme den Katalysator ab. Das Methanol wird abgedunstet und der verbleibende Rückstand der Destillation i. Vak. unterworfen.

Farbloses Öl von aminartigem Geruch. Sdp._{0,06} 90—91°. Ausbeute 9,8 g (69% d. Th.).

$C_9H_{19}NO_3$ (189,3)	Ber.: C 57,20	H 10,11	N 7,40
	Gef.: C 57,47	H 9,78	N 7,47

V wurde auch analog X durch Anlagerung von III an VII hergestellt. Ausbeute 62,8% d. Th.

N-Methyl-N-(3-n-butanol-1)- β -aminobuttersäuremethylester (X)

Nach der von D. W. Adamson¹⁵⁾ angegebenen Methode werden 10,3 g (0,1 Mol) IX in 10 ml abs. Methanol gelöst und mit 10 g (0,1 Mol) VII vermischt. Nach 14tägigem Stehen bei Raumtemperatur befreit man das Reaktionsgemisch vom Lösungsmittel und destilliert den verbleibenden Rückstand i. Vak.

Farbloses Öl von aminartigem Geruch. Sdp._{0,01} 94—95°. Ausbeute 5,8 g (28,6% d. Th.).

$C_{10}H_{21}NO_3$ (203,3)	Ber.: C 59,20	H 10,41	N 6,91
	Gef.: C 59,03	H 10,29	N 7,00

N-Methyl-N-(3-n-butanol-1-benzoesäureester)- β -aminobuttersäuremethylester (XI)

Zu einer Lösung von 2 g (0,01 Mol) X und 1 g (0,01 Mol) Triäthylamin in 20 ml abs. Äther wird eine Lösung von 1,4 g (0,01 Mol) Benzoylchlorid in 20 ml abs. Äther langsam unter Rühren zutropft. Man läßt etwa 1 Std. stehen und schüttelt dann das Reaktionsgemisch zur Entfernung des gebildeten weißen Niederschlages von Triäthylaminhydrochlorid 2mal mit eisgekühltem Wasser aus. Die organische Phase wird mit geglühtem Natriumsulfat getrocknet, anschließend vom Äther befreit; den verbleibenden Rückstand unterwirft man der Destillation i. Vak.

Gelbes Öl. Sdp._{0,01} 162—164°. Ausbeute 1,4 g (45,6% d. Th.).

$C_{17}H_{25}NO_4$ (307,4)	Ber.: C 66,71	H 8,20	N 4,57
	Gef.: C 67,02	H 8,16	N 5,00

N-(3-n-Butanol-1-benzoesäureester)- β -aminobuttersäuremethylester (VI)

Zu einer Lösung von 3,8 g (0,02 Mol) V in 40 ml abs. Äther wird eine Lösung von 2,8 g (0,02 Mol) Benzoylchlorid in 20 ml abs. Äther unter Rühren langsam zutropft und das Reaktionsgemisch 1 Std. unter Rückfluß erwärmt. Nach dem Abkühlen schüttelt man 2mal mit 4proz. Salzsäure aus und trennt die organischen Phasen ab. Die vereinigten salzsauren Phasen werden mit Äther überschichtet und unter Eiskühlung tropfenweise mit Natronlauge alkalisiert; sodann sättigt man die wäßrige Phase mit Kaliumcarbonat und schüttelt noch 2mal mit Äther nach. Die vereinigten Ätherphasen werden mit Natriumsulfat getrocknet, der Äther wird abdestilliert. Das gewonnene Produkt (3 g) wird in einer Craig-Batterie verteilt (33stufiger Craig-Grundprozeß, Lösungsmittelsystem: Methanol/2proz. Salzsäure/Chloroform 12 : 28 : 40 Vol.-T.; Oberph. 16 ml, Unterph. 10 ml²¹⁾). Den Inhalt der Elemente 4 mit 19 versetzt man unter Eiskühlung mit verd. Natronlauge, trennt die Chloroformphase ab und trocknet sie mit Natriumsulfat. Der vom Chloroform befreite Rückstand wird der Destillation i. Vak. unterworfen.

Gelbes Öl, Sdp._{0,01} 144—145°. Ausbeute 0,5 g (8,5% d. Th.).

$C_{16}H_{23}NO_4$ (293,4)	Ber.: C 65,60	H 7,90	N 4,78
	Gef.: C 66,05	H 8,07	N 4,80

²¹⁾ Experimentelle Einzelheiten siehe Dissertation H. Vogel, Universität München 1963.

N-(3-n-Butanol-1-benzoesäureester)- β -aminobuttersäuremethylester (VI)

1,9 g (0,01 Mol) V werden in 10 ml abs. Äther gelöst und tropfenweise bis zur Sättigung mit trockenem chlorwasserstoffgesättigtem Äther versetzt. Man befreit das Reaktionsgemisch in einer Vak.-Abdampfapparatur vom Äther und löst den verbleibenden Rückstand in 100 ml eines Gemisches aus gleichen T. 1,2,4-Trichlorbenzol und Chloroform. Diese Lösung wird mit 1,4 g (0,01 Mol) Benzoylchlorid versetzt und 24 Std. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen entfernt man die organischen Lösungsmittel durch Destillation, nimmt den Rückstand unter Eiskühlung in verd. Natronlauge auf und extrahiert mit Äther. Das nach dem Abdampfen des Äthers verbleibende gelbe Öl wird der Destillation i. Vak. unterworfen. Sdp._{0,01} 144—148°. Ausbeute 0,7 g (19,2% d. Th.).

3-Chlor-n-butanol-1-benzoesäureester (XIII, Hal = Cl)

Zu 45 g (0,5 Mol) Butandiol-1,3 und 11 g wasserfreiem Calciumchlorid werden unter Rühren 77,5 g (0,55 Mol) Benzoylchlorid zugetropft. Man hält dabei die Temperatur unter 40°. Nach weiterem 2stdg. Rühren bei einer Temperatur von 50—60° wird das Reaktionsgemisch nach dem Abkühlen auf Eis gegossen und 2mal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Anschließend nimmt man das Produkt in Äther auf und schüttelt die Lösung zur Entfernung der Benzoesäure 3mal mit Sodalösung aus. Die ätherische Lösung wird mit geglühtem Natriumsulfat getrocknet, der Äther verdampft und der verbleibende Rückstand der Destillation unterworfen.

Farbloses Öl. Sdp.₁₂ 148—150°. Ausbeute 44,5 g (42,1% d. Th.).

$C_{11}H_{13}ClO_2$ (211,7)	Ber.: C 62,50	H 6,21	Cl 16,32
	Gef.: C 62,35	H 6,04	Cl 16,46

Der Rückstand wird der Hochvak.-destillation unterworfen. Das Analysenergebnis beweist das Vorliegen des Butandiol-1-benzoesäureesters.

Dickflüssiges Öl. Sdp._{0,15} 200—205°. Ausbeute 3,2 g.

$C_{13}H_{18}O_4$ (298,3)	Ber.: C 72,50	H 6,06
	Gef.: C 72,65	H 6,03

3-Brom-n-butanol-1-benzoesäureester (XIII, Hal = Br)

Darstellung wie die analoge Cl-Verbindung

Farbloses Öl. Sdp.₁₀ 160—162°. Ausbeute 58 g (45,1% d. Th.).

$C_{11}H_{13}BrO_2$ (257,1)	Ber.: C 51,50	H 5,10	Br 31,05
	Gef.: C 51,63	H 5,13	Br 30,96

3-Brom-n-butanol-1-essigsäureester

Zu 45 g (0,5 Mol) Butandiol-1,3 und 11 g wasserfreiem Calciumchlorid werden unter Rühren 68 g (0,55 Mol) Acetylbromid zugetropft, wobei man die Temperatur unter 40° hält. Nach weiterem 2stdg. Rühren bei 50—60° wird das Reaktionsgemisch nach Abkühlen auf Eis gegossen. 3mal mit gesättigter Natriumchloridlösung, das 3. Mal unter Zusatz von Sodalösung, geschüttelt, das Produkt mit Calciumchlorid getrocknet und der Destillation unterworfen.

Farbloses Öl. Sdp.₁₁ 71—73°. Ausbeute 61 g (62,5% d. Th.).

$C_6H_{11}BrO_2$ (195,1)	Ber.: C 36,95	H 5,67
	Gef.: C 35,92	H 5,38

N-Methyl-N-(3-n-butanol-1-benzoesäureester)- β -aminobuttersäuremethyl-
ester (XI)

a) aus VIII und XIII, Hal = Cl:

6,4 g (0,03 Mol) XIII-Chlor werden in 20 ml wasserfreiem Dibutyläther gelöst und mit 9,8 g (0,075 Mol) VIII 48 Std. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten schüttelt man das Reaktionsgemisch mit 10 ml 20proz. Sodalösung, trennt die organische Phase ab und trocknet sie mit Natriumsulfat. Bei der anschließenden Vak.-destillation erhält man im Bereich von 29—45° (10 Torr) und 75—145° (10 Torr) den Dibutyläther und einen T. der Ausgangsprodukte, der verbleibende sehr geringe Rückstand wird in einer Mikroapparatur der Hochvak.-destillation unterworfen.

Dickflüssiges gelbes Öl. Sdp._{0,01} 180—185° (= Ölbadtemp.). Ausbeute 0,7 g (7,6% d. Th.).

$C_{17}H_{25}NO_4$ (307,4)	Ber.: C 66,70	H 8,20	N 4,57
	Gef.: C 68,71	H 7,55	N 5,10

b) aus VIII und XIII, Hal = Br:

Wie a). Dickflüssiges gelbes Öl. Sdp._{0,05} 185—190° (= Ölbadtemp.). Ausbeute 0,9 g (9,76% d. Th.).

$C_{17}H_{25}NO_4$ (307,4)	Ber.: C 66,70	H 8,20	N 4,57
	Gef.: C 69,49	H 7,37	N 4,15

N-Methyl-N-(3-n-butanol-1-essigsäureester)- β -aminobuttersäuremethyl-
ester aus VIII und 3-Brom-n-butanol-1-acetylexer

Wie oben unter a) angegeben.

Gelbes Öl. Sdp._{0,05} 80—85°. Ausbeute 1,2 g (16,3% d. Th.).

$C_{12}H_{23}NO_4$ (245,3)	Ber.: C 58,95	H 9,44	N 5,71
	Gef.: C 58,96	H 9,16	N 5,50

Für die Durchführung der pharmakologischen Untersuchungen sind wir Herrn Professor Dr. K. Zipf, Direktor des Instituts für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie der Tierärztlichen Fakultät der Universität München, zu großem Dank verpflichtet.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Verband der Chemischen Industrie, Fonds der Chemischen Industrie, sind wir für die Förderung unserer Untersuchungen zu Dank verpflichtet.