

- (7) s. Kommentar zum DAB. 6, I, 808.
- (8) Pharmac. Acta Helvetiae 1932, 243; wiedergegeben in G s t i r n e r, Handbuch der galen. Pharmazie 262.
- (9) Pharmac. Acta Helvetiae 1934, 199.
- (10) Pharmaz. Ztg. 1930, 1216.
- (11) Ebenda 1930, 1450.
- (12) s. R a p p, I. c. 11.
- (13) Referat in Jber. Pharmaz. 1940, 198, und Deutsche Apoth. Ztg. 1940, 543.
- (14) I. c. 8.
- (15) Pharmac. Acta Helvetiae 1932, 239.
- (16) Pharmaz. Ztg. 1924, 899.
- (17) Ebenda 1930, 1216, und 1936, 806.
- (18) Pharmac. Acta Helvetiae 1932, 238.
- (19) Pharmaz. Zentralhalle Deutschland 1930, 512.
- (20) Über den Alkaloidgehalt der Ipecacuanhawurzel und ihrer pharmazeutischen Zubereitungen. Dissertation 1932, 19.
- (21) Süddtsch. Apoth. Ztg. 1928, 52.

987. C. Mannich und Ed. Strauß:

Über einige Oxy-aminosäureester und ihre Benzoylverbindungen.

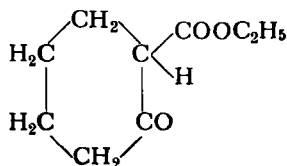
(Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Berlin.)

Eingegangen am 23. Juni 1942.

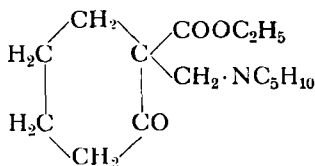
Das Kokain, früher das wichtigste Lokalanästhetikum, enthält in seinem Molekül drei für dieses Alkaloid charakteristische Gruppen: ein tertiäres Stickstoffatom, eine veresterte Carboxylgruppe, die vom Stickstoff durch zwei Kohlenstoffatome getrennt ist, und ein benzoiliertes sekundäres Hydroxyl in 1,3-Stellung zum Stickstoff.

Wir haben uns bemüht, Stoffe herzustellen, welche die gleichen Gruppen in der gleichen Anordnung enthalten, wobei zu erwarten war, daß dabei wirksame Anästhetika entstehen würden. Als Ausgangsmaterial dienten uns der Zyklohexanonkarbonsäure-äthylester und der Zyklopentanonkarbonsäure-äthylester.

Schüttelt man Zyklohexanonkarbonsäure-äthylester mit wässriger Formaldehydlösung und Piperidin, so verwandelt sich der Ester allmählich in eine ölige Base (I), indem Kondensation im Sinne folgender Gleichung eintritt:



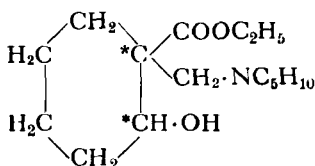
I



Die Reaktion ist schon in einer Stunde beendet, was man daran erkennt, daß das Öl säurelöslich geworden ist. Die Base läßt sich im Vakuum destillieren, aber nicht längere Zeit aufbewahren, da sie recht zersetzlich ist.

Durch die Reduktion mit Aluminiumamalgam in feuchtem Äther erhält man die entsprechende Alkoholbase (II).

II



Da bei der Reduktion ein zweites Kohlenstoffatom asymmetrisch wird, so sind theoretisch zwei Stereoisomere möglich. Die erhaltene Alkoholbase scheint aber einheitlich zu sein; wenigstens wurden Anzeichen dafür, daß eine zweite Base zugegen ist, nicht gefunden.

Die Alkoholesterbase II läßt sich mit Benzoylchlorid und p-Nitrobenzoylchlorid leicht in die entsprechenden Ester verwandeln. Durch Reduktion der Nitrogruppe gewinnt man den p-Aminobenzoessäureester.

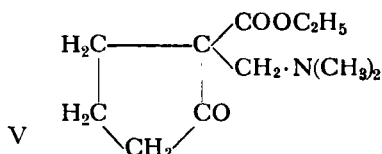
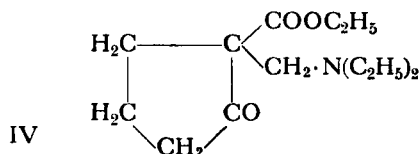
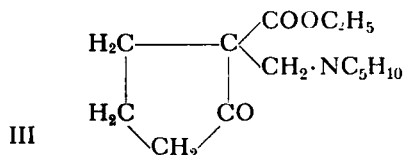
In diesen Estern lagen nun Substanzen vor, welche in der Art und der relativen Stellung der funktionellen Gruppen dem Kokain vergleichbar waren: tertiär gebundener Stickstoff, in 1,2-Stellung zu diesem eine veresterte Karboxylgruppe und in 1,3-Stellung zum Stickstoff eine Benzoyloxygruppe; Karboxyl und benzyliertes Hydroxyl sitzen an einem Ring, wie beim Kokain. Trotzdem war eine merkliche anästhesierende Wirkung nicht vorhanden. Auch als die Synthese mit Dimethylamin und Diäthylamin anstatt mit Piperidin durchgeführt wurde, zeigten die schließlich erhaltenen Benzoessäure- und Aminobenzoessäureester keine anästhetischen Eigenschaften.

Dieser Befund ist — trotz aller Unsicherheit unserer Kenntnisse über die Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und pharmakologischer Wirkung — doch recht auffallend.

Wenn somit aus dem Zyklhexanonkarbonsäure-äthylester Stoffe von dem erwarteten Anästhesievermögen sich nicht haben gewinnen lassen, so waren die Ergebnisse beim Zyklopentanonkarbonsäure-äthylester in dieser Beziehung günstiger. Auch dieser läßt sich leicht mit Formaldehyd

und sekundären Aminen kondensieren. Es ist aber hier nicht ratsam, bei alkalischer Reaktion zu arbeiten.

Schüttelt man eine wässrige Lösung von salzsaurem Piperidin mit Zyklopentanonkarbonsäure-äthylester, Formaldehydlösung und wenigen Tropfen freiem Piperidin kräftig, so geht das heterogene Gemisch im Verlauf von 10 bis 15 Minuten in eine klare Lösung des salzsauren Salzes einer Ketoesterbase (III) über.



Die Salze sind haltbar, die Base selbst ist empfindlich, so daß sie sich selbst bei der Destillation im Vakuum teilweise zersetzt. Noch unbeständiger sind die unter Verwendung von Diäthylamin und Dimethylamin gewonnenen freien Ketobasen IV und V.

Die drei Ketoesterbasen (III, IV, V) lassen sich in salzsaurer Lösung mit Natriumamalgam zu den entsprechenden Alkoholbasen reduzieren. Obgleich bei der Reduktion wieder zwei Diastereoisomere entstehen können, erwiesen sich die erhaltenen Alkoholbasen als einheitlich.

Mit Benzoylchlorid entstehen leicht Benzoesäureester, welche außerordentlich kräftige Anästhetika sind. Jedoch sind sie nicht ganz frei von Reizwirkung, so daß sie für eine praktische Verwendung nicht geeignet sind. Weniger wirksam erwiesen sich die über die p-Nitrobenzoesäureester hergestellten p-Aminobenzoesäureester.

Man hat also das merkwürdige Ergebnis, daß bei der gleichen Arbeitsweise aus dem Zyklohexanonkarbonsäure-äthylester unwirksame, aus dem Zyklopentanonkarbonsäure-äthylester hochwirksame Substanzen erhalten worden sind.

Beschreibung der Versuche.

(N-Piperidino-methyl-)zyklohexanonkarbonsäure-äthylester (I).

17 g Piperidin werden mit 8.5 ccm Wasser versetzt, sodann werden 20 ccm 30%ige Formaldehydlösung unter Eiskühlung zugegeben. Der Mischung fügt man 34 g Zyklohexanonkarbonsäure-äthylester zu. Nach einstündigem Schütteln ist die Kondensation beendet, das Kondensationsprodukt in verdünnter Salzsäure löslich.

Es wird unter Kühlung mit 20%iger Salzsäure versetzt, die entstandene, fast klare Lösung durch Ausschütteln mit Äther von den geringen Mengen säureunlöslicher Anteile befreit und dann mit Pottasche alkalisch gemacht. Das sich abscheidende Öl, das man mit Äther aufnimmt, geht bei der Destillation unter 10 mm Druck bei 170° über. Als Vorlauf erhält man eine nicht unbeträchtliche Menge von Methylenbispiperidin. Die Ketoesterbase stellt ein farbloses, wasserunlösliches, mit den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln mischbares Öl dar.

Salzsaures Salz: Es wird durch Einleiten von trockenem Chlorwasserstoff in die Lösung der Base in absolutem Äther erhalten. Aus Essigester kristallisiert es in feinen, weißen Nadeln, die zwischen 128 und 129° schmelzen.

0.1602 g: 0.3493 g CO₂, 0.1211 g H₂O. — 0.1711 g: 0.0826 g AgCl.

C₁₅H₂₈O₃NCl. Ber.: C 59.28. H 8.62. Cl 11.68.

Gef.: C 59.5. H 8.5. Cl 11.9.

Verseifung: Die bei der Verseifung zunächst entstehende Säure spaltet — als β -Ketosäure — Kohlendioxyd ab, so daß (Piperidino-methyl-)zyklohexanon erhalten wird. 4 g Ketoesterbase werden mit einer Lösung von 2.5 g Kaliumhydroxyd in 25 g 50%igem Methanol 2½ Stunden lang am Rückflußkühler gekocht. Der Alkohol wird darauf weitgehend abgedampft, das auf der Lauge schwimmende Öl in Äther aufgenommen und dann im Vakuum destilliert, wobei es zwischen 65 und 150° bei 10 mm Druck übergeht. Das Destillat ist in Salzsäure nicht völlig löslich. Der unlösliche Teil gibt beim Schütteln mit Natriumbisulfitlösung eine kristallinische Verbindung, bei deren Zerlegung Zyklohexanon erhalten wird. Der in Salzsäure lösliche Anteil des Destillats hinterbleibt beim Eindunsten der Lösung als ein festes Salz, das beim Anreiben mit Azeton pulvrig zerfällt und sich dann aus Isopropylalkohol umkristallisieren läßt. Es schmilzt bei 161° teilweise, wird oberhalb dieser Temperatur wieder fest, um schließlich zwischen 227 und 230° vollständig zu schmelzen. Durch dieses Verhalten erweist es sich als das salzsaure Salz des (N-Piperidino-methyl-)zyklohexanons¹⁾.

(N-Piperidino-methyl-)zyklohexanolkarbonsäure-äthylester (II).

Aus 20 g der Base I, die in 200 ccm feuchtem Äther mit etwa 10 g Aluminiumamalgam 24 Stunden lang behandelt werden, erhält man 15 g eines farblosen Öles vom Sdp. 175 bis 182° bei 10 mm Druck, das in Wasser unlöslich ist. Das salzsaure Salz bereitet man am einfachsten, wenn man zu der ätherischen Lösung der Base die berechnete Menge 2-n-Salzsäure zugibt, nach kräftigem Durchschütteln die beiden Schichten trennt und die saure, wässrige Lö-

¹⁾ C. Mannich und Ph. Hönig, Arch. Pharmaz. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 265, 598 (1927).

sung eindampft. Das hinterbleibende Salz wird aus wenig absolutem Alkohol umkristallisiert. Es schmilzt zwischen 174 und 175°.

0.1809 g: 0.0857 g AgCl.

$C_{15}H_{28}O_3NCl$. Ber.: Cl 11.59. Gef.: Cl 11.7.

Benzoessäureester: Eine Lösung von 5.5 g Alkoholesterbase II in 10 ccm Chloroform versetzt man mit 3.5 g Benzoylchlorid. Das salzsaure Salz der Benzoylverbindung bildet sich unter Wärmeentwicklung und hat sich nach 24 Stunden in derben Kristallen ausgeschieden. Die von dem Kristallbrei abgetrennte Mutterlauge ergibt beim Eindunsten und Behandeln des Rückstandes mit trockenem Äther eine zweite Fraktion. Gesamtausbeute etwa 8.5 g. Das mit Äther gewaschene Salz wird aus Wasser umkristallisiert. Es schmilzt bei 219° unter Zersetzung. Die freie Base wird gewonnen, wenn man das salzsaure Salz in wenig heißem Methanol löst, die Lösung so weit mit Wasser verdünnt, daß sie eben klar bleibt, und dann mit Kaliumkarbonat alkalisch macht. Die sich ölig abscheidende Benzoylverbindung wird durch Reiben mit einem Glasstabe leicht fest. Aus Petroläther umkristallisiert, zeigt sie den Schmelzpunkt 64 bis 65°.

0.1258 g: 0.3246 g CO_2 , 0.0954 g H_2O . — 0.1303 g: 4.4 ccm N (21°, 749 mm).

$C_{22}H_{31}O_4N$. Ber.: C 70.67. H 8.37. N 3.75.
Gef.: C 70.4. H 8.5. N 3.8.

p-Nitrobenzoessäureester: Zu einer Lösung von 7.7 g p-Nitrobenzoylchlorid in 70 ccm Chloroform werden 10 g Base I gegeben. Die unter Wärmeentwicklung einsetzende Reaktion ergibt im Laufe von 12 Stunden eine Rohausbeute von 15 g salzsaurem Salz, das sich teils kristallinisch abscheidet, teils aus dem Verdunstungsrückstand der Mutterlauge durch Anrühren mit trockenem Äther gewonnen wird. Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol schmilzt das Salz bei 211°.

0.1531 g: 0.0474 g AgCl.

$C_{22}H_{31}O_6N_2Cl$. Ber.: Cl 7.79. Gef.: Cl 7.7.

p-Aminobenzoessäureester: 6 g salzsaurer p-Nitrobenzoessäureester werden in 30 ccm konzentrierter Salzsäure gelöst und 7 g granuliertes Zinn zugegeben. Die durch Erwärmen des Gemischs auf dem Wasserbade unterhaltene Reaktion verläuft unter Abscheidung eines Zinndoppelsalzes, das von Zeit zu Zeit entfernt wird, weil es sonst allmählich wieder in Lösung geht, wodurch die Reindarstellung erschwert und die Ausbeute verschlechtert wird. Nach Zerlegung des Zinndoppelsalzes mittels Schwefelwasserstoff in wässriger Lösung läßt sich aus dem im Vakuum auf 100 ccm eingengten Filtrat der p-Aminobenzoessäureester durch Kaliumkarbonat in fester Form abscheiden. Er schmilzt nach dem Umkristallisieren aus 70%igem Alkohol bei 135°.

0.1608 g: 10.2 ccm N (18°, 755 mm).

$C_{22}H_{32}O_4N_2$. Ber.: N 7.22. Gef.: N 7.4.

(Diäthylamino-methyl-)zyklohexanonkarbonsäure-äthylester.

Die Kondensation von je einem Mol. Zyklohexanonkarbonsäure-äthylester, Diäthylamin und Formaldehyd wird in der gleichen Weise durchgeführt, wie es bei der Synthese der Base I beschrieben worden ist. Aus 7.3 g Diäthylamin, die mit 3.7 ccm Wasser versetzt werden, 10 ccm 30%iger Formaldehydlösung und 17 g Zyklohexanonkarbonsäure-äthylester werden bei der Vakuumdestillation neben etwas Vorlauf 16 g eines farblosen, zwischen 138 und 145° bei 9 mm Druck übergehenden Öles aufgefangen.

0.1409 g: 0.3393 g CO₂, 0.1242 g H₂O.

C₁₄H₂₅O₃N. Ber.: C 65.83. H 9.87.
Gef.: C 65.7. H 9.9.

Die hygroskopischen Salze der Base kristallisieren nicht.

(Diäthylamino-methyl-)zyklohexanolkarbonsäure-äthylester.

Die Alkoholbase wird durch Reduktion des (Diäthylamino-methyl-)zyklohexanonkarbonsäure-äthylesters mittels Aluminiumamalgam in ätherischer Lösung gewonnen. Aus 16 g Ketoesterbase und 8 g Aluminiumamalgam erhält man 12 g Reduktionsprodukt, das bei 10 mm Druck zwischen 146 und 150° destilliert.

0.1666 g: 0.3992 g CO₂, 0.1543 g H₂O.

C₁₄H₂₇O₃N. Ber.: C 65.32. H 10.58.
Gef.: C 65.4. H 10.4.

Die hygroskopischen Salze kristallisieren schlecht.

Benzoessäureester: Zu einer Lösung von 2.5 g Alkohol-esterbase in wenig Chloroform werden 1.6 g Benzoylchlorid gegeben. Das Gemisch erwärmt sich und ist am anderen Tage in einen Brei verwandelt, aus dem nach Verdunsten des Chloroforms durch Anrühren des Rückstandes mit Azeton und Äther die salzsaure Benzoylverbindung pulvrig erhalten werden kann. Das in Wasser, Methanol, verdünntem Alkohol leicht-, in Azeton und Essigester schwerlösliche Salz wird aus wenig absolutem Alkohol umkristallisiert. Schmp. 175°.

0.1636 g: 5.1 ccm N (17°, 751 mm).

C₂₁H₃₂O₄NCl. Ber.: 3.52. Gef.: N 3.6.

p-Nitrobenzoessäureester. Zu einer gesättigten Lösung von 8 g p-Nitrobenzoylchlorid in Chloroform werden 10 g (Diäthylamino-methyl-)zyklohexanolkarbonsäure-äthylester gegeben. Am anderen Tage entfernt man das Chloroform im Vakuum und behandelt den zähen Rückstand mit Azeton und Äther, wobei er pulvrig zerfällt. Das Salz wird mit Äther gewaschen und aus wenig absolutem Alkohol umkristallisiert. Es schmilzt bei 184°.

0.1406 g: 7.8 ccm N (16°, 750 mm).

C₂₁H₃₁O₆N₂Cl. Ber.: N 6.33. Gef.: N 6.5.

p-Aminobenzoesäureester: 6 g der vorbeschriebenen salzsauren p-Nitrobenzoylverbindung werden in etwa 30 ccm starker Salzsäure gelöst. Der Lösung gibt man allmählich, im Anfang unter Kühlung, schließlich unter Erwärmen auf dem Wasserbade, 7 bis 8 g Zinnfolie zu. Das Reduktionsprodukt fällt als schwerlösliches Zinn-doppelsalz aus und wird von Zeit zu Zeit abfiltriert. Die Ent-zinnung des Doppelsalzes wird in wässriger Lösung mittels Schwefelwasserstoff vorgenommen. Aus dem im Vakuum stark eingeeengten Filtrat fällt die p-Aminobenzoylverbindung durch Kaliumkarbonat aus; sie wird einmal aus Äther, einmal aus 70%igem Alkohol umkristallisiert und schmilzt dann bei 107°.

0.1541 g: 10.2 N (17°, 751 mm).

$C_{21}H_{22}O_4N_2$. Ber.: 7.44. Gef.: N 7.7.

(Dimethylamino-methyl-)zyklohexanonkarbonsäure-äthylester.

Die Verbindung wird durch etwa einstündiges Schütteln einer Mischung von 15 g 33 $\frac{1}{3}$ %iger Dimethylaminlösung, 10 ccm Formaldehydlösung und 17 g Zyklohexanonkarbonsäure-äthylester gewonnen. Die Kondensation ist beendet, wenn eine Probe in Salzsäure annähernd löslich ist. Aus der mit Salzsäure hergestellten Lösung, die durch Ausschütteln mit Äther von säureunlöslichen Anteilen befreit wird, scheidet man die Base durch Pottasche ab und nimmt sie mit Äther auf. Die Ketoesterbase geht bei der Destillation als wasserhelles Öl bei 130° und 10 mm Druck in einer Menge von 12 g über. Durch Neutralisieren mit Salzsäure und Eindunsten der Lösung erhält man das aus Azeton umkristallisierbare Hydrochlorid, das bei 214° schmilzt.

0.1302 g: 0.0704 g AgCl.

$C_{12}H_{22}O_3NCl$. Ber.: Cl 13.45. Gef.: Cl 13.4.

(Dimethylamino-methyl-)zyklohexanolkarbonsäure-äthylester.

Aus 10 g der vorbeschriebenen Ketoesterbase erhält man durch Reduktion mittels Aluminiumamalgam in ätherischer Lösung 8 g Alkoholbase, die bei 9 mm Druck zwischen 130 bis 135° siedet. Sie gibt, in wasserfreiem Äther gelöst, beim Einleiten von trockenem Chlorwasserstoff ein Hydrochlorid von so hygroskopischer Beschaffenheit, daß seine Reinigung durch Umkristallisieren nicht gelingt.

Benzoessäureester: Eine Lösung von 1.2 g der Base in wenig Chloroform wird mit 0.8 g Benzoylchlorid versetzt. Unter Wärmeentwicklung erstarrt das Gemisch innerhalb kurzer Zeit zu einem festen Kristallkuchen, der abgesaugt und mit Äther gewaschen wird. Man erhält etwa 1.6 g salzsaures Salz, das (aus Wasser) bei 235.5° schmilzt.

0.1522 g: 0.0581 g AgCl.

$C_{19}H_{28}O_4NCl$. Ber.: Cl 9.59. Gef.: Cl 9.5.

p-Nitrobenzoesäureester: Zu einer Lösung von 3.3 g p-Nitrobenzoylchlorid in wenig Chloroform gibt man 3.5 g Base. Am anderen Tage entfernt man das Chloroform im Vakuum und behandelt den Rückstand mit trockenem Äther. Dabei zerfällt die zähe Masse pulvrig und kann abgesaugt werden. Ausbeute etwa 5.5 g. Das Salz wird aus absolutem Alkohol umkristallisiert. Es schmilzt unter Zersetzung bei 222°.

0.1461 g: 8.5 ccm N (18°, 750 mm).

$C_{10}H_7O_6N_2Cl$. Ber.: N 6.75. Gef. N 6.7.

p-Aminobenzoesäureester: Einer Lösung von 2.5 g salzsaurem p-Nitrobenzoesäureester in 15 ccm starker Salzsäure werden allmählich 3 g Zinnfolie zugegeben. Das ausfallende Zinn-doppelsalz wird von Zeit zu Zeit abfiltriert. Man erhält 4 g insgesamt. Nach Zerlegung der zinnhaltigen Verbindung durch Schwefelwasserstoff und Einengen des Filtrats im Vakuum läßt sich der p-Aminobenzoesäureester durch Kaliumkarbonat in fester Form abscheiden. Er zeigt nach dem Umkristallisieren aus 50%igem Alkohol den Schmelzpunkt 127 bis 128°.

0.1874 g: 12.8 ccm N (17°, 751 mm).

$C_{10}H_{12}O_4N_2$. Ber.: N 8.0. Gef.: N 7.9.

(Dimethylamino-methyl-)zyklohexanol- karbonsäure.

Durch Verseifung der Alkoholesterbase mittels Baryt gelangt man zu der zugehörigen Aminosäure. Eine Mischung von 2.3 g (Dimethylamino-methyl-)zyklohexanolkarbonsäure-äthylester mit einer wässerigen Lösung von 3.5 g Bariumhydroxyd wird etwa zwei Stunden lang auf dem Wasserbade erwärmt. Sobald sich in dem Gemisch, auch beim Erkalten, keine öligen Tröpfchen unverseifter Base mehr zeigen, unterbricht man das Erhitzen und läßt 24 Stunden stehen. Das Barium wird sodann durch verdünnte Schwefelsäure ausgefällt, so daß das schwach saure Filtrat weder mit Barytwasser noch mit Schwefelsäure eine Trübung ergibt. Es wird weitgehend eingedampft und dann in einen Vakuumexsikkator gebracht, wo sich die zähflüssige Masse nach einiger Zeit in einen Kristallbrei verwandelt. Die zur Trockne gebrachte Substanz läßt sich aus absolutem Alkohol umkristallisieren. Die vorsichtig getrocknete Verbindung schmilzt bei 151 bis 152°.

0.1646 g: 9.8 ccm N (22°, 755 mm).

$C_{10}H_{19}O_3N$. Ber.: N 6.96. Gef.: N 6.8.

(N-Piperidino-methyl-)zyklopentanonkarbon- säure-äthylester (III).

Eine Lösung von 16 g salzsaurem Piperidin in 16 ccm Wasser wird mit 12 ccm Formaldehydlösung und 20 g Zyklopentanonkarbonsäure-äthylester unter Zugabe von 3 bis 5 Tropfen freiem Piperidin

kräftig geschüttelt. Die schwach sauer reagierende Mischung erwärmt sich dabei mäßig, die Menge ungelösten Esters nimmt sichtbar ab, und nach 10 bis 15 Minuten ist eine klare Lösung entstanden, die durch Ausschütteln mit Äther von wasserunlöslichen Anteilen befreit wird. Aus der Lösung läßt sich die Ketoesterbase durch Pottasche als wasserhelles Öl abscheiden. Sie siedet unter teilweiser Zersetzung bei 168° und 12 mm Druck. Durch Auflösen der Base in Bromwasserstoffsäure erhält man das Hydrobromid, das teils auskristallisiert, teils durch Eindunsten gewonnen wird. Aus Essigester umkristallisiert, schmilzt es bei 141 bis 142°.

0.1420 g: 0.0793 g AgBr.

$C_{14}H_{24}O_3NBr$. Ber.: Br 23.91. Gef.: Br 23.8.

(N-Piperidino-methyl-)zyklopentanolkarbonsäure-äthylester.

Die bei der Kondensation von 16 g salzsaurem Piperidin, 12 ccm Formaldehydlösung und 20 g Zyklopentanonkarbonsäure-äthylester erhaltene Lösung wird mit Salzsäure kongosauer gemacht und während der Reduktion mit 750 g 3%igem Natriumamalgam kongosauer gehalten. Die Reduktion erfolgt bei einer 10° nicht übersteigenden Temperatur. Die vom Quecksilber getrennte Lösung wird einmal mit Äther ausgeschüttelt und dann mit Kaliumkarbonat alkalisch gemacht, wobei sich die Alkoholbase ölig abscheidet. Ihr Siedepunkt liegt bei 12 mm Druck bei 172°. Das salzsaure Salz ist leicht zu erhalten. Aus wenig absolutem Alkohol umkristallisiert, schmilzt es bei 202°.

0.1807 g: 0.3824 g CO_2 , 0.1437 g H_2O . — 0.1392 g: 0.0689 g AgCl.

$C_{14}H_{26}O_3NCl$. Ber.: C 57.61. H 8.98. Cl 12.16.

Gef.: C 57.7. H 8.9. Cl 12.2.

Benzoessäureester: Aus 5 g in Chloroform gelöster Alkoholesterbase werden durch Zugabe von 3.1 g Benzoylchlorid, Verdunsten des Chloroforms und Anrühren des Rückstandes mit trockenem Äther 7 g salzsaures Salz erhalten. Es schmilzt (aus Azeton oder absolutem Alkohol) bei 182 bis 183°.

0.1544 g: 0.0571 g AgCl.

$C_{21}H_{30}O_4NCl$. Ber.: Cl 8.96. Gef.: Cl 9.1.

p-Nitrobenzoessäureester: Aus 5 g Alkoholesterbase und 4,5 g in möglichst wenig Chloroform gelöstem p-Nitrobenzoylchlorid wird nach 24stündiger Einwirkung und Entfernung des Chloroforms im Vakuum das Reaktionsprodukt in schmieriger Form gewonnen. Durch öfteres Behandeln mit trockenem Äther erhält man 8 g festes Salz. Aus wenig absolutem Alkohol umkristallisiert, schmilzt es zwischen 181 und 182°.

0.1572 g: 8.8 ccm N (18°, 750 mm).

$C_{21}H_{29}O_6N_2Cl$. Ber.: N 6.36. Gef.: N 6.5

p-Aminobenzoesäureester: Die Reduktion des Nitrobenzoesäureesters erfolgt mit Zinn und Salzsäure. Der p-Aminobenzoesäureester wird aus absolutem Alkohol umkristallisiert und schmilzt bei 119°. Durch Neutralisieren mit 0.1-n-Salzsäure wird das Monohydrochlorid erhalten, das (aus absolutem Alkohol) bei 214° schmilzt.

0.1336 g: 8.6 ccm N (21°, 756 mm).

$C_{21}H_{30}O_4N_2$. Ber.: N 7.48. Gef.: N 7.4.

(Diäthylamino-methyl-)zyklopentanonkarbonsäure-äthylester (IV).

Eine Lösung von 11 g salzsaurem Diäthylamin in 12 ccm Wasser wird mit 12 ccm Formaldehydlösung und 16 g Zyklopentanonkarbonsäure-äthylester unter Zugabe von 3 bis 5 Tropfen freiem Diäthylamin etwa $\frac{1}{2}$ Stunde lang kräftig geschüttelt. Die Mischung verwandelt sich dabei in eine klare Lösung, die durch Ausschütteln mit Äther von Neutralprodukten befreit und mit Pottasche alkalisch gemacht wird. Die sich ölig abscheidende Base läßt sich nicht unzer setzt destillieren und gibt nur schlecht kristallisierende Salze.

(Diäthylamino-methyl-)zyklopentanolkarbonsäure-äthylester.

Bei der Reduktion der aus den angegebenen Mengen erhaltenen Base IV mit 750 g 3%igem Natriumamalgam in salzsaurer Lösung erhält man 18 g rohe Alkoholesterbase. Die Destillation liefert bei 9 mm Druck 15 g der zwischen 152 und 153° übergehenden reinen Verbindung. Das salzsaure Salz wird durch Einleiten von Chlorwasserstoff in die ätherische Lösung der Base erhalten und läßt sich aus absolutem Alkohol umkristallisieren. Der Schmelzpunkt liegt zwischen 145 und 146°.

0.1435 g: 0.2937 g CO_2 , 0.1186 g H_2O . — 0.1353 g: 0.0683 g AgCl.

$C_{14}H_{26}O_3NCl$. Ber.: C 55.79. H 9.37. Cl 12.68.

Gef.: C 55.8. H 9.2. Cl 12.5.

Benzoesäureester: Das salzsaure Salz erhält man aus 2.5 g in Chloroform gelöster Alkoholesterbase und 1.7 g Benzoylchlorid in einer Rohausbeute von 3.2 g. Nach dem Umkristallisieren aus Essigester oder Azeton schmilzt es bei 152 bis 153°.

0.1362 g: 4.2 ccm N (20°, 756 mm).

$C_{20}H_{30}O_4NCl$. Ber.: N 3.65. Gef.: N 3.6.

p-Nitrobenzoesäureester: Aus 4 g p-Nitrobenzoylchlorid in Chloroform und 5 g (Diäthylamino-methyl-)zyklopentanolkarbonsäure-äthylester erhält man 7.5 g salzsaures Salz. Es kristal-

lisiert aus Azeton oder aus wenig absolutem Alkohol und schmilzt unter Zersetzung bei 189°.

0.1723 g: 9.6 ccm N (21°, 754 mm).

$C_{20}H_{20}O_6N_2Cl$. Ber.: N 6.53. Gef.: N 6.4.

p-Aminobenzoesäureester: 5 g p-Nitrobenzoesäureester werden in 25 ccm starker Salzsäure mit 7 bis 8 g granuliertem Zinn in der üblichen Weise reduziert. Die freie Base wird durch Umkristallisieren aus Alkohol rein erhalten. Schmp. 84°.

0.1992 g: 13.2 ccm N (21°, 757 mm).

$C_{20}H_{30}O_4N_2$. Ber.: N 7.73. Gef.: N 7.7.

(Dimethylamino-methyl-)zyklopentanonkarbonsäure-äthylester (V).

Die Kondensation von 30 g Zyklopentanonkarbonsäure-äthylester mit 16 g in 18 ccm Wasser gelöstem salzsaurem Dimethylamin und 18 ccm Formaldehydlösung verläuft nach Zugabe einiger Tropfen Dimethylaminlösung bei schwach saurer Reaktion glatt und schnell. Die Ausbeute an salzsaurem Salz beträgt nach dem Eindampfen im Vakuum 30 g. Die freie Base kann aus der Lösung des Salzes durch Kaliumkarbonat abgeschieden werden; sie läßt sich jedoch nicht unzersetzt destillieren. Das salzsaure Salz wird durch Umkristallisieren aus Essigester rein erhalten. Es schmilzt bei 145°.

0.1378 g: 0.0808 g AgCl.

$C_{11}H_{20}O_3NCl$. Ber.: 14.2. Gef.: Cl 14.5.

(Dimethylamino-methyl-)zyklopentanolkarbonsäure-äthylester.

Die Reduktion der Base V in salzsaurer Lösung mit einem reichlichen Überschuß an 3%igem Natriumamalgam ergibt in guter Ausbeute die entsprechende Alkoholbase. Sie geht bei 12 mm Druck konstant zwischen 133 und 135° als farbloses Öl über. Durch Einleiten von gasförmigem Chlorwasserstoff in die ätherische Lösung der Base erhält man das salzsaure Salz; es schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Azeton bei 130°.

0.1584 g: 0.0911 g AgCl. — 0.1368 g: 6.7 ccm N (17°, 751 mm).

$C_{11}H_{22}O_3NCl$. Ber.: Cl 14.09. N 5.57.

Gef.: Cl 14.2. N 5.7.

Benzoesäureester: Zu 4.5 g in wenig Chloroform gelöstem (Dimethylamino-methyl-)zyklopentanolkarbonsäure-äthylester gibt man 3.5 g Benzoylchlorid. Die Gesamtausbeute beträgt 6.7 g salzsaures Salz. Nach dem Umkristallisieren aus wenig absolutem Alkohol liegt der Schmelzpunkt bei 219°.

0.1724 g: 0.0703 g AgCl.

$C_{18}H_{26}O_4NCl$. Ber.: Cl 9.97. Gef.: Cl 10.1.

p-Nitrobenzoesäureester: Aus 5 g Alkoholbase und 4.5 g p-Nitrobenzoylchlorid in Chloroform erhält man 7.6 g salzsaures Salz. Es schmilzt (aus Alkohol) bei 210° unter Zersetzung.

0.1410 g: 8.4 ccm N (18°, 760 mm).

$C_{18}H_{25}O_6N_2Cl$. Ber.: N 6.99. Gef.: N 7.0.

p-Aminobenzoessäureester. 5 g salzsaures Salz des p-Nitrobenzoesäureesters werden in etwa 25 ccm starker Salzsäure mit 7 bis 8 g Zinnfolie reduziert. Die freie Base wird aus 70%igem Alkohol umkristallisiert und schmilzt bei 120°.

0.1966 g: 14.4 ccm N (24°, 755 mm).

$C_{19}H_{26}O_4N_2$. Ber.: N 8.38. Gef.: N 8.4.

(Dimethylamino-methyl-)zyklopentanol-karbonsäure.

2.15 g Base V werden mit einer 10%igen Lösung von 3.15 g Bariumhydroxyd 1 Stunde lang auf dem Wasserbade erwärmt. Die Flüssigkeit, in der keine öligen Tröpfchen mehr suspendiert sein dürfen, bleibt 24 Stunden stehen; alsdann wird das Barium genau mit Schwefelsäure ausgefällt. Die schwach saure Lösung wird eingedampft, der sirupöse Rückstand durch Behandeln mit Azeton und Äther zum pulvrigen Zerfall gebracht. Nach wiederholtem Umkristallisieren aus absolutem Alkohol schmilzt die Aminosäure bei 183°.

0.1344 g: 8.7 ccm N (21°, 753 mm).

$C_9H_{17}O_3N$. Ber.: N 7.49. Gef.: N 7.5.

Durch Veresterung der Karboxylgruppe mit Äthylalkohol (mittels Chlorwasserstoff) und folgende Benzoylierung der Oxygruppe erhält man die bereits beschriebene Verbindung. Schmelzpunkt des salzsauren Salzes 219°.

Die Aminooxysäure Ekgonin, die Stammsubstanz des Kokains, erleidet durch Alkalien eine Umlagerung in Pseudo-ekgonin, indem die Oxygruppe mit dem am gleichen Kohlenstoff sitzenden Wasserstoff ihren Platz tauscht. Ein Versuch, die hier vorliegende Aminooxysäure durch Alkalien umzulagern, lieferte die Verbindung unverändert zurück. Es scheint sich somit um die alkalistabile Form zu handeln.

3 g (Dimethylamino-methyl-)zyklopentanolkarbonsäure wurden mit einer Lösung von 3 g Kaliumhydroxyd in 4.5 ccm Wasser 24 Stunden lang auf dem Wasserbade erhitzt. Der nach dem Neutralisieren mit Salzsäure und Eindampfen des Filtrats hinterbleibende Rückstand wurde mehrmals mit heißem Alkohol ausgezogen; die Auszüge wurden eingedunstet, die hinterbleibende feste Masse aus absolutem Alkohol umkristallisiert. Schmp. 183°.