

6) 5.6.7-Trimethoxy-3-äthyl-tetralon-(1) (VII).

10 g γ -Trimethoxyphenyl- β -äthyl-buttersäure (VI) wurden in 100 ccm Petroläther gelöst und mit 6.0 g Thionylchlorid versetzt. Nach 2-stdg. Kochen auf dem Wasserbad wurden der Überschuß von Thionylchlorid und das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wurde in 200 ccm trockenem Benzol aufgenommen. Die Lösung wurde in Eis gekühlt und tropfenweise mit 10 ccm Zinntetrachlorid versetzt. Das Gemisch färbte sich sogleich tiefrot. Nachdem es $\frac{1}{2}$ Stde. bei Zimmertemperatur gestanden hatte, wurde es mit Eis zersetzt. Das Reaktionsprodukt wurde dann mit Salzsäure angesäuert. Die Benzolschicht wurde mit verd. Ammoniak gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde im Vak. destilliert. Nach 2-maligem Rektifizieren wurden 8.5 g eines sehr zähen gelben Öles erhalten, das bei 0.05 mm den Sdp. 121—122° zeigte.

2.905 mg Sbst.: 7.240 mg CO₂, 1.975 mg H₂O. — 3.325 mg Sbst.: 8.950 mg AgJ. C₁₈H₂₀O₄ (264.2). Ber. C 68.13, H 7.57, OCH₃ 35.20. Gef. C 67.97, H 7.61, OCH₃ 35.56.

7) 5-Oxy-6.7-dimethoxy-3-äthyl-tetralon-(1) (VIII).

2 g γ -Trimethoxyphenyl- β -äthyl-buttersäure (VI) wurden in 25 ccm Schwefelkohlenstoff gelöst und bei 0° mit 3.0 g fein gepulvertem Aluminiumchlorid versetzt. Es wurde dann langsam auf dem Wasserbad erwärmt und 10 Min. im Sieden erhalten. Dann wurde mit Eis zersetzt. Nach dem Zufügen von 1.5 ccm konz. Salzsäure wurde mit Äther verdünnt und ausgeschüttelt. Die Ätherlösung wurde mit Natriumbicarbonat gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand ging bei 0.01 mm und 185—195° als hellgelbes Öl über, erstarrte aber bald in der Vorlage zu groben Kristallen. Diese wurden aus Benzol (Sdp. 70—80°) umkrystallisiert. 0.55 g farblose Prismen vom Schmp. 111°. Nach 3-maligem Umkrystallisieren lag der Schmp. bei 115°.

3.900 mg Sbst.: 9.560 mg CO₂, 2.450 mg H₂O. — 2.830 mg Sbst.: 5.290 mg AgJ. C₁₄H₁₈O₄ (250.2). Ber. C 67.19, H 7.20, OCH₃ 24.78. Gef. „ 66.85, „ 7.03, „ 24.70.

Herrn W. Schulz habe ich für seine Unterstützung bei Ausführung der Versuche zu danken.

187. Otto Eisleb: Neue Synthesen mittels Natriumamids.

[Aus d. Pharmazeut.-wissenschaftl. Laborat. d. I. G. Farbenindustrie A.-G., Frankfurt a. M.-Höchst.]

(Eingegangen am 2. Juli 1941.)

Seit etwa 40 Jahren ist das Natriumamid als Kondensationsmittel für viele Reaktionen mit gutem Erfolg im Gebrauch. Man hat mit ihm eine große Zahl von Reaktionen ermöglichen können, die mit den früher gebräuchlichen Mitteln nicht gelangen, wie z. B. die C-Alkylierung von Ketonen und von aliphatischen Nitrilen. Neuerdings ist in den leicht herstellbaren¹⁾ Metallalkyl- und Metallaryl-Verbindungen wie Alkyllithium und besonders Phenylnatrium dem Natriumamid eine Konkurrenz erwachsen.

¹⁾ K. Ziegler u. H. Colonius, A. 479, 135 [1930]; Dtsch. Reichs-Pat. 633083, Frdl. 21, 326 [1937]; Franz. Pat. 736428, C. 1933 II, 2193.

Im folgenden werden in erster Linie Alkylierungen beschrieben, die die Einführung eines Aminoalkylrestes zum Ziel haben, weiterhin befaßt sich die Arbeit mit einigen Ringschlüssen zu 6-gliedrigen Heterocyclen, die durch C-Alkylierung zustandekommen. In allen Fällen dient Natriumamid als Kondensationsmittel.

Über Aminoalkylierungen findet sich in der chemischen Literatur, wenn man von den Beschreibungen zur Herstellung basischer Äther der Phenole und von Alkylendiaminen absieht und sich auf die Fälle, in denen eine neue Bindung von Kohlenstoff zu Kohlenstoff eintritt, beschränkt, nur wenig. Es ist bisher die Umsetzung von Natriumacetessigester mit einigen tertiären β -Chloräthyl-aminen²⁾ und die des Diäthyl-acetonitrils mit β -Chloräthyl-diäthylamin beschrieben. Im letztgenannten Fall bedient man sich schon des Natriumamids. Der Reaktionsverlauf scheint aber wenig glatt und einheitlich³⁾.

Daß die Aminoalkylierungen gegenüber den gewöhnlichen Alkylierungen in vielen Fällen Schwierigkeiten machen, erklärt sich daraus, daß die Aminoalkylhalogenide als Basen sehr leicht mit sich selbst reagieren und z. Tl. sehr unbeständig sind. Ganz besonders labil sind sie bei Gegenwart hydroxylhaltiger Lösungsmittel und erhöhter Temperatur. So geht beispielsweise β -Chloräthyl-diäthylamin mit Methylalkohol gekocht leicht und vollständig in Tetraäthylpiperazinium-dichlorid über. Schließt man aber Wasser und hydroxylhaltige Lösungsmittel peinlichst aus, so läßt sich die Base auf viel höhere Temperatur erhitzen, ohne daß diese intermolekulare Reaktion eintritt. Da Halogenalkylamine mit primärer oder sekundärer Aminogruppe gegenüber denen mit tertiärer Aminogruppe als freie Basen noch viel unbeständiger sind, so kommen praktisch nur die letztgenannten für die Umsetzung bei der Aminoalkylierung mittels Natriumamids in Frage. Will man z. B. eine primäre Aminoäthylgruppe einführen, so benutzt man zweckmäßig einen Umweg; man setzt mit β -Chloräthyl-dibenzylamin um und spaltet sodann durch katalytische Hydrierung mit Palladium und Wasserstoff die Benzylgruppen ab⁴⁾.

Natriumamid gegenüber erweisen sich die tertiären Halogenalkylamine merkwürdig stabil. Bei Temperaturen unter 100° reagieren sie weder mit dem Natriumamid noch mit hinzugebrachtem oder etwa entstehendem Ammoniak, noch mit sich selbst in irgendwie nennenswertem Umfang. Setzt man zu einem Gemisch von Halogenäthylamin und Natriumamid eine Verbindung mit durch Natrium ersetzbarem Wasserstoff, so kann sich die Natriumverbindung unter Freiwerden von Ammoniak bilden, mit dieser allein reagiert dann das Halogenalkylamin weiter.

Solche Verbindungen, bei denen die Einwirkung von Natriumamid Anlaß zur Entstehung von Natriumalkoholaten gibt, wie fast alle Ester, oder die selbst hydroxylhaltig sind, eignen sich für die Aminoalkylierung mittels Natriumamids weniger, in diesen Fällen arbeitet man besser in alkoholischer Lösung mit Natriumalkoholat.

Selbstverständlich können die meisten der im folgenden beschriebenen Aminoalkylierungen statt mittels Natriumamids auch mittels Phenylnatriums

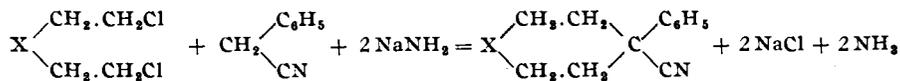
²⁾ Engl. Pat. 167781, C. 1921 IV, 1223; Dtsch. Reichs-Pat. 550762, Frdl. 19, 1422 [1934]; C. 1932 II, 615.

³⁾ H. Ziegler u. H. Ohlinger, A. 495, 109 [1932].

⁴⁾ Dtsch. Reichs-Pat. 550762, Frdl. 19, 1422 [1934]; C. 1932 II, 615.

und auch mit den erst rein dargestellten Alkaliverbindungen der zu alkylierenden Stoffe ausgeführt werden. Aber abgesehen davon, daß die reinen Alkaliverbindungen z. Tl. sehr schwer oder gar nicht erhältlich sind und daß das Phenylnatrium einen größeren Materialaufwand als das äußerst einfach zu behandelnde Natriumamid⁶⁾ bedingt, hat sich auch gezeigt, daß in vielen Fällen die Ausbeuten dann am besten sind, wenn man zu dem Gemisch der zu alkylierenden Verbindung und dem Aminoalkylhalogenid das Natriumamid erst nach und nach zusetzt und dadurch die Heftigkeit der Reaktion regelt. Dies gilt besonders dann, wenn in der zu alkylierenden Verbindung mehr als ein durch Metall ersetzbares Wasserstoffatom vorhanden ist.

Bei dem Benzylcyanid ist die Alkylierung mittels Natriumamids zu Dialkylbenzylcyanid schon beschrieben⁶⁾, auch hat man das Benzylcyanid mittels Natriumamids schon mit Alkylendihalogeniden umgesetzt und so Phenylcycloalkylcarbonsäurenitrile erhalten⁷⁾. Es wurde nun gefunden, daß man β, β' -Dihalogen-äthyläther, β, β' -Dihalogen-äthylsulfide und β, β' -Dihalogen-äthylamine, bei denen die Aminogruppe durch weitere Substitution tertiär ist, oder β, β' -Dihalogen-äthylamide von Arylsulfonsäuren mit Benzylcyanid unter Benützung von Natriumamid zu heterocyclischen Verbindungen, 4-Phenyl-pentamethylen-oxyd bzw. sulfid-carbonsäure-(4)-nitrilen und zu 4-Phenyl-piperidin-carbonsäure-(4)-nitrilen kondensieren kann:



X kann Sauerstoff, Schwefel, *N*-Alkyl und *N*-SO₂·C₆H₅ bedeuten.

Als von großem praktischen Wert hat sich insbesondere die neue Synthese, die in die Piperidinreihe führt, erwiesen, zumal da sie Piperidinderivate zugänglich macht, für die bisher eine Darstellungsmöglichkeit fehlte.

Außer mit Benzylcyanid konnten auch in manchen anderen Fällen Di- $[\beta$ -halogen-äthyl]-amine zu Piperidinderivaten umgesetzt werden, so mit Fluoren, mit *N*-Methyl-oxindol, mit Methansulfonsäurediäthylamid, dem Benzylsulfonsäuredimethylamid, mit Methylphenylsulfon und dem Phenylbenzyl-sulfon.

Bei der Auswahl der im Versuchsteil beschriebenen zu alkylierenden Verbindungen handelt es sich zum großen Teil um solche, die schon den Untersuchungen von V. Meyer und seinen Schülern bei den Arbeiten „Über die negative Natur organischer Radikale“⁸⁾ zugrunde gelegen haben. V. Meyer hat als Kondensationsmittel nur Natriumalkoholat, Ätzalkalien

⁶⁾ Das Natriumamid, das zu Unrecht in dem Ruf steht, es könne beim Zerreiben explodieren, läßt sich, wenn man Feuchtigkeit ausschließt, völlig gefahrlos und mit leichter Mühe in einer offenen Reibschale, die man ebenso wie das Pistill etwas angewärmt hat, durch Zerreiben in die für alle Umsetzungen ausreichende Form eines gewöhnlichen Pulvers bringen.

⁶⁾ Bodroux u. Taboury, *Compt. rend. Acad. Sciences* **150**, 1241 [1910]; *Bull. Soc. chim. France* [4] **7**, 671, 733 [1910].

⁷⁾ Knowles u. Cloke, *Journ. Amer. chem. Soc.* **54**, 2028 [1932]; Fr. H. Case, *Journ. Amer. chem. Soc.* **56**, 715 usw. [1934].

⁸⁾ *B.* **20**, 534, 2944 [1887]; **21**, 1295, 1308, 1344 [1888].

oder höchstens Natriummetall anwenden lassen, infolgedessen sind seine Feststellungen, welche Substanzen alkylierbar und welche nicht alkylierbar sind, z. Tl. überholt. Dessen ungeachtet finden sich manchmal im Verhalten der einzelnen Substanzen merkwürdige Analogien, aber auch unerklärliche Widersprüche.

Nach V. Meyer läßt sich Desoxybenzoin monoalkylieren wie Acetessigester, eine zweite Alkylgruppe läßt sich aber nicht einführen. Wie im Versuchsteil beschrieben ist, geht die Einführung eines Diäthylaminoäthylrestes in das Desoxybenzoin mittels Natriumamids sehr glatt; dagegen läßt sich, wie weiterhin gefunden wurde, Desoxybenzoin mit Methyl-di- $[\beta\text{-chlor-äthyl-amin}]$ und Natriumamid aber nicht zu [1-Methyl-4-phenyl-piperidyl-(4)]-phenyl-keton $\text{CH}_3 \cdot \text{NC}_5\text{H}_8(\text{C}_6\text{H}_5) \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$ umsetzen, einer Verbindung, die aus dem 1-Methyl-4-phenyl-piperidin-carbonsäure-(4)-nitril mittels Phenylmagnesiumbromids leicht darstellbar ist⁹⁾. Im übrigen ist von A. Haller¹⁰⁾ gezeigt worden, daß in Ketone mit freien Methylengruppen auch mehrere Alkyle mittels Natriumamids eingeführt werden können.

Phenylbenzylsulfon hat sich nach Meyer und Knoevenagel als nicht alkylierbar erwiesen, selbst bei Anwendung von Natriummetall als Kondensationsmittel. Wie im Versuchsteil ausgeführt wird, läßt sich Phenylbenzylsulfon mittels Natriumamids sowohl zu dem durch Ersatz von einem Wasserstoffatom entstehenden $[\gamma\text{-Diäthylamino-}\alpha\text{-phenyl-propyl}]$ -phenylsulfon als auch zu dem durch Ersatz von zwei Wasserstoffatomen entstehenden [1-Methyl-4-phenyl-piperidyl-(4)]-phenyl-sulfon kondensieren. — Damit ist der zu erwartende stärker acidifizierende Einfluß der Phenylsulfongruppe gegenüber der Phenylketongruppe auf die benachbarte CH_2 -Gruppe dargetan.

Die Meyerschen Feststellungen bei Kohlenwasserstoffen wie Di- und Triphenylmethan und Fluoren, die nicht alkylierbar sein sollten, gelten nicht bei Anwendung von Natriumamid. — Übrigens ergibt sich ein erheblicher Unterschied in der Alkylierbarkeit beim Fluoren und Diphenylmethan. Der Piperidinringschluß, der beim Fluoren recht befriedigend gelingt, ist beim Diphenylmethan auch nicht spurenweise zu erzielen. — Zudem wurde gelegentlich festgestellt, daß Triphenylmethan sich mit Natriumamid und $\beta\text{-Chloräthyl-diäthyl-amin}$ nur in recht mäßiger Ausbeute zum *N,N*-Diäthyl- γ -triphenyl-propylamin umsetzt.

Weiter wird auch gezeigt, daß sich in dem Meyerschen angeblich nicht weiter alkylierbaren Benzyl-benzylcyanid das α -Wasserstoffatom durch den Piperidinoäthylrest ersetzen läßt. — Die von Meyer festgestellte Unmöglichkeit, den Phenylessigester und ebenso das Phenylessigsäure-diäthylamid bzw. das Diphenylamid zu alkylieren, konnte bestätigt werden bei Versuchen zu deren Aminoalkylierung, wobei die gewünschten Produkte, wenn überhaupt, nur höchstens spurenweise erhalten wurden.

Das *N*-Methyl-oxindol, das man als ein cyclisches Phenylessigsäure-alkylamid auffassen kann, läßt sich dagegen wieder durchaus befriedigend durch Ersatz von 2 Wasserstoffatomen in das Piperidinderivat überführen. Ferner konnte der viel stärker acidifizierende Einfluß der Sulfonsäuredialkyl-

⁹⁾ S. Dtsch. Reichs-Pat. Anm. I 64248, IVc/12q.

¹⁰⁾ Bull. Soc. chim. France [4] 31, 1073 usw. [1922].

amidgruppe gegenüber der Acyldialkylamidgruppe festgestellt werden, da es gelingt, in Methansulfonsäurediäthylamid auch 2 Wasserstoffatome der Methylgruppe zuersetzen und zu 1-Methyl-piperidin-sulfonsäure-(4)-diäthylamid zu gelangen. Wie sich neuerdings ergab, sind im Methansulfonsäurediäthylamid alle 3 Wasserstoffatome der Methylgruppe ersetzbar.

Die im Versuchsteil unter A IV beschriebenen Alkylierungen am Stickstoffatom bieten eine bequeme und einträgliche Darstellung der damit sehr leicht zugänglichen Stoffe dar. Auch für die gewöhnliche Alkylierung wird man sich bei Pyrrol, Indol, Carbazol und Acridon vorteilhaft des Natriumamids bedienen.

Zusammenfassung.

Es wird gezeigt, wie mit Hilfe von Natriumamid die Einführung von tertiären Aminoalkylgruppen bei verschiedenen Körperklassen, die durch Metall ersetzbaren Wasserstoff enthalten, ausgeführt werden kann.

Es wird eine neue Synthese von Piperidinderivaten beschrieben, die darin besteht, daß man *N*-Alkyl- oder *N*-Acyl-di- β -halogenäthylamine mittels Natriumamids mit Stoffen umsetzt, die eine Methyl- oder Methylengruppe enthalten, in der 2 Wasserstoffatome durch Metall vertretbar sind.

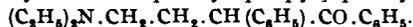
Die im folgenden beschriebenen Verbindungen haben zumeist eine stark basische Aminogruppe. Bei z. Tl. erheblicher Molekulargröße bilden sie mit Säuren wasserlösliche, neutral reagierende Salze, eine Eigenschaft, die für die Anwendung einer Substanz als Heilmittel sehr erwünscht ist. Unter den Verbindungen befinden sich manche von bemerkenswert guter spasmolytischer bzw. lokalanästhesierender Wirkung. Der 1-Methyl-4-phenyl-piperidin-carbonsäure-(4)-äthylester hat als Hydrochlorid unter dem Namen Dolantin als Spasmolyticum und Analgeticum Eingang in den Arzneischatz gefunden¹¹⁾.

Beschreibung der Versuche.

A) Ersatz eines beweglichen Wasserstoffatoms durch eine tertiäre Aminoäthylgruppe.

I) Die Aminoalkylierung eines Ketons.

[γ -Diäthylamino- α -phenyl-propyl]-phenyl-keton.



34 g Desoxybenzoin, 25 g β -Chloräthyl-diäthylamin, 150 g Toluol werden mit 8 g pulverisiertem Natriumamid verrührt. Ab 30° setzt Reaktionswärme ein. Man hält das Gemisch durch passende Kühlung zwischen 45° und 50°, bis diese abgeklungen ist, dann wird es langsam bis auf 100° erhitzt und schließlich 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wird das ausgeschiedene Natriumchlorid durch Wasserzusatz in Lösung gebracht. Die abgetrennte Toluollösung wird mit 100 ccm 2-n. Salzsäure ausgeschüttelt. Aus der sauren Lösung wird die Base mit Natronlauge abgeschieden, in Äther aufgenommen, über Kaliumcarbonat getrocknet und destilliert. Sdp. 192—193°. Ausb. 41 g (80 % d. Th.). Das basische Keton ist ein schwach gelbstichiges Öl.

0.32 g Sbst. verbr. 10.9 ccm n_{10} -Salzsäure (Methylorange).

$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{ON}$. Ber. Mol.-Gew. 295. Gef. Mol.-Gew. 293.

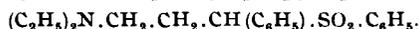
Das Hydrochlorid, aus der Ätherlösung der Base mit alkohol. Salzsäure gefällt, ist ein farbloses Krystallpulver. Aus Isopropylalkohol umkrystallisiert, zeigt es den

¹¹⁾ S. auch Dtsch. Reichs-Pat. 679281; Engl. Pat. 501135, C. 1939 II, 2446; Dtsch. Reichs-Pat. 682078, C. 1939 II, 4533; Dtsch. Reichs-Pat. 695216, C. 1941 I, 927.

Schmp. 148°. Leicht löslich in Wasser. Das Präparat zeigt bemerkenswerte spasmolytische Eigenschaften.

II) Die Aminoalkylierung eines Sulfons.

[γ -Diäthylamino- α -phenyl-propyl]-phenyl-sulfon.



46.4 g fein pulverisiertes Phenyl-benzyl-sulfon, 150 g Toluol, 27.1 g β -Chloräthyl-diäthylamin, 8 g pulverisiertes Natriumamid werden zusammen verrührt; erst ab 45° tritt ganz geringe Selbsterwärmung auf. Die Temperatur wird 1 Stde. zwischen 50—55° und dann 2 Stdn. auf 90—95° gehalten. — Die Aufarbeitung erfolgt wie im vorstehenden Beispiel des Desoxybenzoin. Das entstandene Basengemisch siedet bei 2—3 mm von 140—220°. Durch Fraktionieren werden daraus 25 g eines bei 3 mm um 210° als gelbliches Öl übergehenden und nach kurzem Stehenlassen völlig erstarrten Produktes gewonnen. Schmp. 39—40°.

0.29 g Sbst. verbr. 8.8 ccm n_{10} -Salzsäure (Methylorange).

$C_{19}H_{25}O_2NS$. Ber. Mol.-Gew. 331. Gef. Mol.-Gew. 330.

Das Hydrochlorid, aus der Lösung der Base in Essigester durch Versetzen mit alkohol. Salzsäure bis zur sauren Reaktion bereitet, scheidet sich in farblosen Krystallen ab. Schmp. 139—140°. Es ist sehr leicht löslich in Wasser. Die Lösung reagiert gegen Lackmus neutral.

III) Aminoalkylierung von Kohlenwasserstoffen.

Diäthyl-[γ -diphenyl-propyl]-amin.



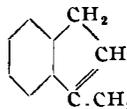
77 g Diphenylmethan, 77 g Toluol, 65 g β -Chloräthyl-diäthylamin und 20 g pulverisiertes Natriumamid werden zusammen 6 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wird das Gemisch zunächst mit Wasser ausgeschüttelt, dann wird der Toluollösung die Base mit verd. Salzsäure entzogen. Aus dieser wird sie mit Natronlauge gefällt, in Äther aufgenommen, abgetrennt, über Kaliumcarbonat getrocknet und destilliert. Die Base siedet bei 170—175°/4 mm. Ausb. 18 g (etwa 14 % d. Th.). Farbloses Öl.

0.25 g Sbst. verbr. 9.4 ccm n_{10} -Salzsäure (Methylorange).

$C_{19}H_{25}N$. Ber. Mol.-Gew. 267. Gef. Mol.-Gew. 266.

Das Hydrochlorid ist ein farbloses Krystallpulver vom Schmp. 143—144°, das in Wasser leicht löslich ist. Die Lösung wirkt lokalanästhetisierend und spasmolytisch.

1-[β -Diäthylamino-äthyl]-inden.



35 g Inden, 40 g β -Chloräthyl-diäthylamin, 90 g Benzol und 12 g pulverisiertes Natriumamid werden zusammen 1 Stde. bei 40—50°, dann 4 Stdn. bei 80° verrührt. Nach dem Erkalten wird die Benzollösung mit Wasser geschüttelt zur Entfernung des ausgeschiedenen Natriumchlorids und nach dem Abtrennen fraktioniert. Erhalten wird I: Sdp.₃ 142—160° 34 g, II: Sdp.₃ 160—200° etwa 6 g und etwas harziger Kolbenrückstand. I nochmals destilliert, geht bei 140°/4 mm als farblose Flüssigkeit über.

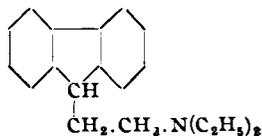
0.22 g Sbst. verbr. 10.1 ccm n_{10} -Salzsäure (Methylorange).

$C_{15}H_{21}N$. Ber. Mol.-Gew. 215. Gef. Mol.-Gew. 218.

Bildet mit Säuren in Wasser leicht lösliche Salze. Das Hydrochlorid krystallisiert aus Aceton in farblosen Krystallen und schmilzt bei 156—159°. Es wirkt lokalanästhetisierend.

9-[β -Diäthylamino-äthyl]-fluoren.

46g Fluoren, 80g Toluol, 37g β -Chloräthyl-diäthylamin, 11g pulverisiertes Natriumamid werden zusammen unter Rühren erhitzt. Erst ab 60° beginnt die Reaktion. Das Gemisch wird langsam bis auf 100° erhitzt und 4 Stdn. bei dieser Temperatur gehalten. Nach dem Abkühlen wird mit verd. Salzsäure bis zur kongosaueren Reaktion ausgeschüttelt.



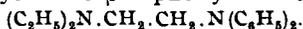
Aus dem salzsauren Auszug wird die Base mit Natronlauge ausgefällt; nach Aufnehmen in Äther und Trocknen über Kaliumcarbonat geht sie beim Destillieren bei 192–210°/4 mm als farbloses, dickes Öl über. Ausb. 47 g.

0.31 g verbr. 11.7 ccm n_{10} -Salzsäure (Methylorange).

$C_{19}H_{23}N$. Ber. Mol.-Gew. 265. Gef. Mol.-Gew. 265.

Die Base bildet ein gut kristallisierendes saures Sulfat, das in Wasser leicht löslich ist und sich aus Alkohol umkristallisieren läßt. Schmp. 217–218°. Die wäbr. Lösung des Sulfats reagiert schwach kongosauer und wirkt lokalanästhetisierend.

IV) Aminoalkylierung am Stickstoff.

 α -Diäthylamino- β -diphenylamino-äthan.

Versucht man, Diphenylamin mit β -Chloräthyl-diäthylamin direkt umzusetzen, etwa in Nitrobenzollösung bei erhöhter Temperatur, so überschreitet die Ausb. nicht die Hälfte d. Th., indem sich trotz völligen Wasserausschlusses eine große Menge Tetraäthyl-piperazinium-dichlorid bildet. Eine Ausbeute über 80 % d. Th. erhält man aber folgendermaßen:

50.7 g Diphenylamin, 100 g Toluol, 42 g β -Chloräthyl-diäthylamin und 12 g pulverisiertes Natriumamid werden unter Rühren zusammengegeben. Die Temperatur steigt ziemlich schnell an bis auf 60° und darüber, man erhitzt darauf von außen langsam bis 90° und hält 1 Stde. bei 90–100°. Nach dem Abkühlen wird etwas Benzin zugesetzt, zwecks Auflösung des Natriumchlorids 1-mal mit Wasser ausgeschüttelt und dann durch Ausschütteln mit verd. Essigsäure die Base ausgezogen. Man fällt sie aus der essigsauren Lösung mit Natronlauge, nimmt in Äther auf, trocknet über Kaliumcarbonat. Ausb. 65 g (statt theor. 80.4 g). Sdp.₄ 173–174°. Schwach bräunliches Öl.

0.31 g Sbst. verbr. 11.7 ccm n_{10} -Salzsäure (Methylorange).

$C_{18}H_{24}N_2$. Ber. Mol.-Gew. 268. Gef. Mol.-Gew. 265.

Das Monohydrochlorid, durch Fällen einer Ätherlösung der Base mit alkohol. Salzsäure in geringem Unterschub, ist ein farbloses Krystallpulver. Schmp. 169–170°. Es ist aus Alkohol umkristallisierbar und in Wasser leicht löslich. Die Lösung wirkt schwach oberflächenanästhetisierend. Auch das aus 1-Diäthylamino-2-diphenylamino-äthan mit Äthylbromid bei 100° unter Druck erhaltliche Triäthyl- β -diphenylamino-äthyl-ammoniumbromid (aus Aceton farblose Krystalle, Schmp. 173°, leicht löslich in Wasser) wirkt oberflächenanästhetisierend.

1-[β -Diäthylamino-äthyl]-pyrrol.

100g Pyrrol, 450g Benzol, 200g β -Chloräthyl-diäthylamin und 60g pulverisiertes Natriumamid werden verrührt. Es tritt ziemlich rascher Temperaturanstieg ein, durch passende



Kühlung wird die Temperatur während der 1. Stde. zwischen 40–50° gehalten, und danach wird 3Stdn. auf 80° erwärmt. Nach dem Abkühlen wird $\frac{1}{4}$ l Wasser zum Lösen des Natriumchlorids zugesetzt. Die Benzollösung wird abgetrennt und über Kaliumcarbonat getrocknet. Beim Fraktionieren erhält man 162 g (etwa 66% d. Th.) von bei 77–85°/4 mm, zur Hauptsache bei 80°/4 mm siedendem Diäthylaminoäthylpyrrol, einer farblosen, in Wasser nicht nennenswert löslichen Flüssigkeit von schwachem, basischem Geruch. Sdp.₇₆₀ 223–225°.

0.235 g Sbst. verbr. 14.8 ccm n_{10} -Salzsäure (Methylorange).

$C_{10}H_{18}N_2$. Ber. Mol.-Gew. 166. Gef. Mol.-Gew. 160.

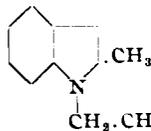
Das Monohydrochlorid, aus der Base in Äther mit einem geringen Unterschuß von alkohol. Salzsäure bereitet, läßt sich aus Essigester umkrystallisieren und bildet farblose, in Wasser sehr leicht lösliche Krystalle vom Schmp. 113—114°.

Es erwies sich bei der pharmakologischen Prüfung als recht indifferent. Ebenso auch das durch Anlagerung von Diäthylsulfat an die Base entstehende Pyrroloäthyl-triäthyl-ammonium-äthylsulfat, das aus Aceton in farblosen Krystallen vom Schmp. 131—132° krystallisiert und in Wasser leicht löslich ist.

Bei dem Versuch, Pyrrol mittels Natriumäthylats und β -Chloräthyl-diäthylamins in alkohol. Lösung umzusetzen, wurde kein Diäthylaminoäthylpyrrol erhalten. Dagegen läßt sich aus 2.3.4.5-Tetraiod-pyrrol auf diese Weise in guter Ausbeute ohne weiteres das 1- β -Diäthylaminoäthyl-2.3.4.5-tetraiodpyrrol gewinnen:

29 g Jodol werden mit einer Natriumäthylatlösung aus 1.2 g Na und 75 ccm Alkohol und 8 g β -Chloräthyl-diäthylamin verrührt. Die von selbst ansteigende Temperatur wird anfangs durch passende Kühlung und später durch Heizung 1 Stde. bei 30—35° und 1 weitere Stde. bei 40° gehalten. Darauf werden 500 ccm $\frac{1}{5}$ -n. Natronlauge zugesetzt. Die ausgeschiedenen Krystalle werden nach kurzem Stehenlassen abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vak. über NaOH getrocknet. A sb. 34 g. Schmp. nach Sintern bei 114°, bei 120° tritt Verpuffung ein. Die Base bildet mit Salzsäure und mit Salpetersäure in Wasser schwer lösliche krystalline Salze. Relativ leicht löst sie sich in verd. Phosphorsäure. Das Phosphat kommt aus der alkohol. Lösung der Base auf Zusatz von 85-proz. Phosphorsäure in farblosen Krystallen heraus, nach dem Waschen mit Alkohol und Trocknen löst es sich zwar sofort in Wasser, sehr bald aber gibt die Lösung eine krystallinische Abscheidung der Base. Von verd. organischen Säuren wird die Base nur sehr wenig gelöst. Es ist eigenartig, daß in diesem Falle die Basizität der β -Diäthylamino-äthylgruppe so stark geschwächt ist.

1-[β -Diäthylamino-äthyl]-2-methyl-indol.



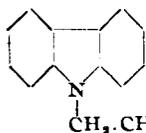
In eine Mischung von 26 g 2-Methylindol, 50 g Benzol und 27 g β -Chloräthyl-diäthylamin werden unter Rühren langsam 8 g pulverisiertes Natriumamid eingetragen; durch passende Kühlung wird die Temperatur zwischen 40° und 50° gehalten. Nach Abklingen der Reaktionswärme wird 1 Stde. auf 50° und darauf 3 Stdn. auf 80°

erhitzt. Nach dem Erkalten wird das Gemisch mit *n*-Salzsäure in solcher Menge geschüttelt, daß genau neutrale Reaktion entsteht. Die abgetrennte, wäbr. Salzlösung wird einmal mit etwas Äther geschüttelt und nach dessen Abtrennung in Eis gekühlt. Dabei scheidet sich ein krystallwasserhaltiges, farbiges Salz aus. Dieses wird nach einigen Stunden abgesaugt, mit Wasser gewaschen und auf dem Wasserbad getrocknet. Dabei gibt das Salz sein Krystallwasser vollkommen ab. Ausb. 40 g. Durch Auflösen in heißem Wasser und Fällen mit Natronlauge wird die Base bereitet. Sie ist ein wasserhelles Öl. Sdp.₄ 156° (34 g). Aus der Mutterlauge des Hydrochlorids lassen sich durch Natronlauge noch weitere 3 g der Base abscheiden, so daß sich die Gesamtausbeute auf 37 g = 80 % d. Th. beläuft.

0.28 g Sbst. verbr. 12.3 ccm *n*₁₀-Salzsäure (Methylorange).

$C_{15}H_{21}N_2$. Ber. Mol.-Gew. 230. Gef. Mol.-Gew. 228.

2-[β -Diäthylamino-äthyl]-carbazol.



200 g Carbazol, 400 g Toluol, 50 g pulverisiertes Natriumamid werden zusammen unter Rühren auf 90° erhitzt. Dann tropft man ohne Heizung oder Kühlung, so daß sich die Temperatur zwischen 85—90° hält, 170 g β -Chloräthyl-diäthylamin im Laufe von etwa 1 Stde. ein. Hierauf wird das Gemisch weitere 5 Stdn. bei 100° verrührt. Zur

Aufarbeitung wird nach dem Abkühlen mit Wasser durchgeschüttelt, etwa noch vorhandenes Carbazol wird durch Absaugen entfernt, die Toluolschicht wird ab-

getrennt und im Vak. destilliert. Bei 196°/3 mm geht das Diäthylamino-äthyl-carbazol als gelbliches, prächtig blau fluorescierendes Öl über. Ausb. 298 g (fast 94 % d. Th.).

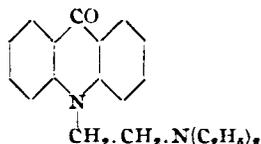
0.34 g Sbst. verbr. 12.7 ccm n_{10} -Salzsäure (Methylorange).

$C_{18}H_{22}N_2$. Ber. Mol.-Gew. 266. Gef. Mol.-Gew. 268.

Die Base bildet mit Phosphorsäure (etwas über 1 Mol.) in Aceton gelöst ein farbloses Phosphat, das aus Alkohol umkristallisiert werden kann. Schmp. 151—155°. Es ist leicht löslich in Wasser. Die Lösung wirkt lokalanästhetisierend. Ein Monohydrochlorid konnte nicht zur Krystallisation gebracht werden.

10-[β -Diäthylamino-äthyl]-acridon-(9).

99 g feinst pulverisiertes Acridon, 120 g Toluol, 70 g β -Chloräthyl-diäthylamin und 22 g pulverisiertes Natriumamid werden zusammen im Ölbad am Rückflußkühler gekocht. Anfangs spaltet sich bei 120—130° Badtemperatur Ammoniak nur langsam ab, nach 30 Min. etwa wird die Reaktion recht lebhaft, indem das Acridon



in Lösung geht; nach 2 Stdn. ist sie beendet. Nach dem Erkalten werden vorsichtig 350 ccm 2-n. Salzsäure zugesetzt, das Toluol wird mit Wasserdampf abdestilliert, das nicht in Reaktion getretene Acridon wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet (etwa 34 g). Das Filtrat wird heiß mit Ammoniak behandelt. Die kristallinisch ausgeschiedene Base wird nach dem Abkühlen abgesaugt, mit Wasser gewaschen und auf dem Wasserbad getrocknet. Ausb. 95 g (unter Berücksichtigung des zurückgewonnenen Acridons = 97 % d. Th.). Das Rohprodukt schmilzt bei 106—109°. Durch Umkristallisieren aus Cyclohexan erhält man das Diäthylaminoäthyl-acridon ganz rein. Leicht löslich in Methylalkohol, Alkohol und Äther; bildet schwach gelbliche Krystalle vom Schmp. 112—113°.

0.225 g Sbst. verbr. 7.7 ccm n_{10} -Salzsäure (Methylorange).

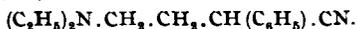
$C_{18}H_{22}ON_2$. Ber. Mol.-Gew. 294. Gef. Mol.-Gew. 292.

Das Hydrochlorid läßt sich durch Eindampfen einer Lösung der Base in verd. Salzsäure auf dem Wasserbad gewinnen. Aus Alkohol umkristallisiert, bildet es hellgelbbraune, feine Krystalle. Zers.-Pkt. 246—247°. Leicht löslich in Wasser.

Ein Oxim oder Hydrazon konnte nicht erhalten werden. — Daß aber die Haftstelle des Diäthylaminoäthyl-Restes wirklich am Stickstoff und nicht etwa am Sauerstoff liegt, beweist die Reduktion des Diäthylaminoäthyl-acridons mit Natrium und Alkohol zu 10-[β -Diäthylamino-äthyl]-acridan (gelbliche Tafeln, Schmp. 58—59°) und, bei Einwirkung von Phenylmagnesiumbromidlösung, seine Überführung in 9-Oxy-9-phenyl-10-[β -diäthylamino-äthyl]-acridan (Schmp. 151—153°), und 9-Phenyl-10-[β -diäthylamino-äthyl]-acridiniumchlorid-hydrochlorid.

V) Aminoalkylierung des Benzylcyanids.

α -Phenyl- γ -diäthylamino-buttersäurenitril.



In eine Mischung aus 59 g Benzylcyanid, 68 g β -Chloräthyl-diäthylamin und 150 g Benzol werden unter Rühren 20 g pulverisiertes Natriumamid nach und nach eingetragen, indem durch Kühlung dafür gesorgt wird, daß die Temperatur nicht über 40° steigt. Wenn alles Natriumamid zugegeben ist, wird das Gemisch langsam auf 75° erwärmt und 1 Stde. bei 75—80° gehalten. Nach dem Abkühlen wird Wasser zugegeben und bis zur Auflösung des Natriumchlorids durchgeschüttelt. Die abgetrennte Benzollösung wird nach dem Trocknen über Kaliumcarbonat destilliert. Man fängt den bei 3 mm von 130° bis 150° siedenden Teil auf. Durch nochmaliges Destillieren wird aus

diesem das gewünschte Nitril, Sdp.₃ 130—135° (zur Hauptsache Sdp.₃ 132°), als farbloses Öl erhalten. Ausb. 65 g (etwa 60 % d. Th.).

0.405 g Sbst. verbr. 18.8 ccm n_{10} -Salzsäure (Methylorange).

$C_{14}H_{20}N_2$. Ber. Mol.-Gew. 216. Gef. Mol.-Gew. 215.

α -Hexyl- α -phenyl- γ -diäthylamino-buttersäure-nitril.

$(C_2H_5)_2N \cdot (CH_2)_2[CH_3 \cdot (CH_2)_6]C(C_6H_5) \cdot CN$.

α -Phenyl-octylsäurenitril, aus Benzylcyanid und n -Hexylbromid in der gebräuchlichen Weise mit pulverisiertem Ätzalkali dargestellt, liefert in Toluollösung mit der äquimolekularen Menge β -Chloräthyl-diäthylamin und pulverisiertem Natriumamid in über 75-proz. Ausb. das bei Sdp.₄ 180—185° siedende basische Nitril als farbloses Öl.

0.46 g Sbst. verbr. 15.4 ccm n_{10} -Salzsäure (Methylorange).

$C_{20}H_{32}N_2$. Ber. Mol.-Gew. 300. Gef. Mol.-Gew. 299.

α -Phenyl- α -benzyl- γ -piperidino-buttersäure-nitril.

$C_5H_{10}N \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot C(C_6H_5)(CH_2 \cdot C_6H_5) \cdot CN$.

103.5 g α -Benzyl-benzylcyanid, 74 g N - β -Chloräthyl-piperidin, 300 g Toluol, 20 g pulverisiertes Natriumamid werden zusammen verrührt, die Temperatur wird 1 Stde. bei 45—50° gehalten, dann langsam auf 95° gesteigert und darauf 2 Stdn. bei 95—105° gehalten. Nach dem Abkühlen werden 300 ccm 2- n -Salzsäure zugesetzt. Nach gründlichem Durchschütteln und Stehenlassen in der Kälte wird der entstandene Krystallbrei abgesaugt, das Hydrochlorid abgepreßt, mit Äther gewaschen und aus etwa 300 ccm heißem Wasser umkrystallisiert. Es bildet sich ein farbloses Krystallpulver vom Schmp. 215°, der sich auch bei nochmaligem Umkrystallisieren aus Isopropylalkohol nicht mehr ändert. Ausb. 53 g. Die Base, aus der heißen, wäßr. Lösung des Hydrochlorids mit Natronlauge gefällt, wird sofort fest. Zum Umkrystallisieren eignet sich verd. Methylalkohol. Farbloses Krystallpulver, Schmp. 93°, Sdp.₃ 203°.

0.31 g Sbst. verbr. 9.9 ccm n_{10} -Salzsäure (Methylorange).

$C_{22}H_{28}N_2$. Ber. Mol.-Gew. 318. Gef. Mol.-Gew. 313.

Aus den abgesaugten und abgetrennten salzsauren Mutterlaugen kann mit Natronlauge eine weitere Base abgeschieden werden, die durch Vakuumdestillation bei 200—210°/3 mm aufgefangen rein erhalten wird. Ausb. 42 g.

VI) Aminoalkylierung des Methansulfonsäure-diäthylamids.

γ -Diäthylamino-propan-sulfonsäure-diäthylamid.

$(C_2H_5)_2N \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot SO_2N(C_2H_5)_2$.

Methansulfonsäure-diäthylamid, aus Methansulfochlorid und Diäthylamin hergestellt, ist eine farblose Flüssigkeit, die bei 128°/20 mm siedet und einen schwachen, unangenehmen, aber wenig charakteristischen Geruch aufweist.

30 g Methansulfonsäure-diäthylamid, 100 g Toluol, 27 g β -Chloräthyl-diäthylamin und 8 g Natriumamidpulver werden zusammen unter Rühren erhitzt. Bei 80° wird Reaktionswärme frei. Man hält das Gemisch 1 Stde. bei 80—85°, darauf noch 2 Stdn. bei 100—105°. Nach dem Erkalten wird Wasser zugesetzt. Die abgetrennte Toluolschicht wird mit 110 ccm 2- n -Salzsäure ausgezogen. Aus der abgetrennten, wäßr. Lösung wird die Base mit Natronlauge wieder ausgefällt, in Äther aufgenommen, über Kaliumcarbonat getrocknet und destilliert. Aufgefangen bei 20 mm und 180—193°: 43 g; davon geht der weitaus größte Teil bei 20 mm und 185° über. Das γ -Diäthylamino-propan-sulfonsäure-diäthylamid ist ein schwach gelbliches Öl.

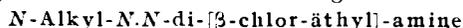
0.26 g Sbst. verbr. 10.5 ccm n_{10} -Salzsäure (Methylorange).

$C_{11}H_{20}O_2N_2S$. Ber. Mol.-Gew. 250. Gef. Mol.-Gew. 248.

Das Hydrochlorid, aus der Base in Äther auf Zusatz von alkohol. Salzsäure gefällt, ist ein schwach hygroscopisches, farbloses Krystallpulver vom Schmp. 120—121°.

B) Ringschließung unter Ersatz zweier beweglicher Wasserstoffatome.

Über die im folgenden mehrfach zur Verwendung kommenden



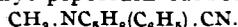
sei vorweg im allgemeinen bemerkt:

Durch Einwirkung von Thionylchlorid im Überschuß auf *N*-Alkyl-*N,N*-di- $[\beta$ -oxy-äthyl]-amin-hydrochloride lassen sich die haltbaren *N*-Alkyl-*N,N*-di- $[\beta$ -chlor-äthyl]-amin-hydrochloride in quantitativer Ausbeute gewinnen. Das Methyl-di- $[\beta$ -chlor-äthyl]-amin-hydrochlorid ist schon von V. Prelog und V. Stepan¹²⁾ und von F. F. Blicke und F. B. Zienty¹³⁾ beschrieben worden. — Das neu dargestellte Di- $[\beta$ -chlor-äthyl]-benzyl-aminhydrochlorid ist ein farbloses, aus Wasser gut umkrystallisierbares Krystallpulver vom Schmp. 149°. Die Basen — das freie *N*-Methyl-di- $[\beta$ -chlor-äthyl]-amin wurde von den genannten Autoren nicht isoliert und beschrieben — werden am besten kurz vor Gebrauch aus den in Wasser meist leicht löslichen Hydrochloriden in Freiheit gesetzt. Zu einer Lösung von bekanntem Gehalt gibt man nach Eiszusatz die berechnete Menge starker Natronlauge, dann überschüssige Kaliumcarbonatlösung, das indifferente Lösungsmittel, in dem man die Chlorbase später umsetzen will, und schüttelt durch. Die von der Salzlösung abgetrennte Basenlösung wird mit frisch geglühtem Kaliumcarbonat getrocknet und dann durch ein Glasfilter in das Gefäß gesaugt, in dem man sie weiter umsetzen will. — Die Basen sind nicht haltbar, man vermeide, sie länger als nötig aufzuheben; wegen ihrer Einwirkung auf die Haut und auf die Atmungsorgane müssen sie mit Vorsicht gehandhabt werden.

Das freie Methyl-di- $[\beta$ -chlor-äthyl]-amin stellt eine leicht bewegliche, farblose, nicht charakteristisch, basisch nach Heringlake riechende Flüssigkeit dar, die bei 71°/9 mm siedet und beim Aufbewahren auch in der Kälte schon nach wenigen Stunden einen farblosen Niederschlag von quartärem Ammoniumsalz absetzt.

Das Di- $[\beta$ -chlor-äthyl]-benzylamin ist ein schwach gelbliches Öl, das bei etwa 126—127°/1 mm siedet; es ist relativ haltbarer, bei längerem Aufbewahren scheidet sich aus ihm aber auch immer etwas krystallinisches quartäres Ammoniumsalz ab.

I) Ringschließung unter Ersatz zweier beweglicher Wasserstoffatome bei Benzylcyanid.



117 g Benzylcyanid, 156 g *N*-Methyl-*N,N*-di- $[\beta$ -chloräthyl]-amin und 600 g Toluol werden zusammen unter Rühren und passender Kühlung mit insgesamt 80 g fein pulverisiertem Natriumamid in Anteilen von je etwa $\frac{1}{8}$ der Gesamtmenge versetzt. Die Reaktion beginnt sofort bei Zimmertemperatur. Durch passende Kühlung hält man die Temperatur des Gemisches zwischen 30° und 40°, bis keine Selbsterwärmung mehr auftritt, dann wird weiteres Natriumamid eingetragen, das sich dann jedesmal wieder unter Freiwerden von viel Reaktionswärme und gasförmig entweichendem Ammoniak umsetzt. Nach beendigtem Eintragen wird das Gemisch langsam bis zum Sieden des Toluols erhitzt und 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wird das ausgeschiedene Natriumchlorid durch Ausschütteln mit Wasser abgetrennt. Die Toluollösung wird mit 550 ccm 2-*n*. Salzsäure ausgeschüttelt. Aus dem salzsauren Auszug wird die Base mit Natronlauge als Öl abgeschieden; man nimmt sie in Äther auf, trennt ab, trocknet über Kaliumcarbonat und destilliert, wobei man die Fraktion vom Sdp._{4,5} 140—160° auffängt. Bei nochmaligem Destillieren erhält man das Produkt ganz rein. Sdp._{4,5} 148°. Es geht als farbloses, dünnflüssiges Öl über, erstarrt nach dem Erkalten völlig zu einer krystallinischen Masse vom Erstarrungspunkt 53°. Ausb. 133 g, also $\frac{2}{3}$ d. Theorie.

0.24 g Stbst. verbr. 12.1 ccm n_{10} -Salzsäure (Methylorange).

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2$. Ber. Mol.-Gew. 200. Gef. Mol.-Gew. 198.

¹²⁾ C. 1935 II, 2817.

¹³⁾ Journ. Amer. chem. Soc. 61, 771 [1939].

Das Hydrochlorid, aus der Base in Äther mit alkohol. Salzsäure gefällt, bildet farblose Krystalle vom Schmp. 221—222°. Leicht löslich in Wasser. Läßt sich bei 6 mm ohne jede Zersetzung sublimieren.

Die Verseifung des Nitrils zu der

1-Methyl-4-phenyl-piperidin-carbonsäure-(4)

geht nicht ganz leicht: 70 g Nitril, 45 g 50-proz. Kalilauge und 100 g Methylalkohol geben vermischt eine klare Lösung. Diese wird 2 Stdn. auf 160—170° in der Bombe erhitzt. Darauf wird der Methylalkohol abdestilliert und heiß mit 2-n. Salzsäure so lange gefällt, als noch gerade eben sichtbare schwache Rosafärbung auf Phenolphthaleinpapier auftritt, d. h. noch etwas Ammoniak in der Lösung frei vorhanden ist. Die Säure scheidet sich grob krystallinisch ab, sie wird nach einigem Stehenlassen in der Kälte abgesaugt, mit kaltem Wasser gewaschen und bei 110—120° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Ausb. 67—70 g. Trocknet man bei Wasserbadtemperatur, so enthält die Säure 1 Mol. Krystallwasser. Sie läßt sich aus Wasser gut umkrystallisieren. Die wäßr. Lösung reagiert lackmusneutral. In verd. Natronlauge und in verd. Salzsäure löst sich die Säure leicht schon in der Kälte. Natriumcarbonatlösung löst weniger leicht. Durch CO₂ wird sie aus der alkal. Lösung ausgefällt.

Die 1-Methyl-4-phenyl-piperidin-carbonsäure-(4) schmilzt bei 299° unter Abgabe von CO₂. Die Abspaltung geht aber nur ziemlich langsam, bei 340° ist sie in etwa 3 Stdn. zu Ende und es entsteht in der Hauptsache

1-Methyl-4-phenyl-piperidin,

ein farbloses, dünnes Öl vom Sdp.₇₆₀ 255—260° und Sdp.₁₅ 130°.

0.21 g Sbst. verbr. 12.0 ccm n₁₀-Salzsäure (Methylorange).

C₁₃H₁₇N. Ber. Mol.-Gew. 175. Gef. Mol.-Gew. 175.

Das Hydrochlorid schmilzt bei 196—197° und ist leicht löslich in Wasser und in Alkohol. Das Pikrat zeigt den Zers.-Pkt. 236—237°. Das Pikrolonat schmilzt bei 221°.

Die 1-Methyl-4-phenyl-piperidin-carbonsäure-(4) geht mit Thionylchlorid leicht in das

1-Methyl-4-phenyl-piperidin-carbonsäure-(4)-chlorid-hydrochlorid

über, das nach dem Verdampfen des Thionylchlorid-Überschusses auf dem Wasserbad als farbloses Pulver in theor. Ausb. zurückbleibt. Es zeigt keinen scharfen Schmp., über 150° tritt langsame Verflüssigung unter Zers. auf. Aus ihm sind durch Umsetzen mit Alkoholen und Basen usw. weitere Derivate leicht herstellbar.

Den Äthylester kann man aber vorteilhaft, besonders in größerem Maßstab, auch auf folgende bequeme Weise aus dem Nitril direkt ohne Zwischenisolierung der Säure bereiten:

600 g Nitril werden in einer Mischung von 200 g Wasser und 800 g konz. Schwefelsäure gelöst. Die Lösung wird auf 130° erhitzt, von wo an Selbsterwärmung auftritt, durch die ein Temperaturanstieg bis 145° eintreten kann. Nach dem Abklingen der Selbsterwärmung wird durch Heizung von außen die Temperatur noch so lange auf 145—150° gehalten, bis ein herausgenommener Tropfen in heißem Wasser gelöst, mit Natronlauge im Überschuß versetzt, eine klare Lösung ergibt (30—45 Min.). Dann wird die saure Flüssigkeit auf 120° abgekühlt und unter¹⁴⁾ dieselbe Äthylalkohol getropft, bis die Innentemperatur 103° beträgt. Durch passende Heizung, ein Bad von etwa 150°, hält man unter

¹⁴⁾ Damit der dem Einleitungsrohr entströmende Alkohol den Gegendruck des Reaktionsgemisches im Kolben überwinden kann, ist es unerläßlich, dieses außerhalb des Kolbens mit einer U-förmigen Schleife zu versehen; etwa aufsteigende Blasen von Alkoholdampf werden am Aufsteigen über diese hinaus gehindert, und das eigentliche Fallrohr kann sich nicht entleeren.

ständigem Zutropfenlassen von Alkohol die Temperatur im Innern auf 103—108°. Die entweichenden Dämpfe nehmen das Wasser mit und werden durch ein kurzes Ableitungsrohr einem Kühler zugeleitet. Man stellt eine Durchlaufgeschwindigkeit von etwa 500 ccm je Stunde ein; in etwa 4 Stdn. ist die Veresterung beendet, mit einem Alkoholverbrauch von etwa 2—2 $\frac{1}{2}$ l, daran kenntlich, daß in einer Probe des übergehenden Alkohols eine ganz geringe Menge pulverisiertes, trocknes Kaliumcarbonat beim Erwärmen nicht mehr zusammenbackt und an den Gefäßwänden haftet. Dann wird das Gemisch zum Abdestillieren des Alkoholüberschusses bis auf 125° innen erhitzt und, heiß wie es ist, unter Rühren schnell in mit Eis versetzte Natronlauge eingegossen (400 ccm 50-proz. Lauge, 3 kg Eis, 2 kg Wasser); man macht mit weiterer Natronlauge deutlich bleibend phenolphthalein-alkalisch. Der ölig abgeschiedene Äthylester wird in Äther aufgenommen, über Kaliumcarbonat getrocknet und destilliert. Die Ausb. beträgt etwa 95 % d. Theorie.

Dieses Veresterungsverfahren hat sich in vielen Fällen, besonders bei schwer veresterbaren Aminocarbonsäuren bestens bewährt. Die Ausbeuten sind vorzüglich, da durch das mit überdestillierende Wasser die Begrenzung der Reaktion aufgehoben wird, und da die relativ hohe Reaktionstemperatur (103—108°) die Reaktionsgeschwindigkeit günstig beeinflusst. Die Reaktionstemperatur darf nicht über 110° getrieben werden, da alsdann schon die Ätherbildung aus der Äthylschwefelsäure beginnt und der überdestillierte Alkohol niemals wasserfrei werden würde. Der 1-Methyl-4-phenyl-piperidin-carbonsäure-(4)-äthylester siedet bei 138°/3 mm und 155°/5 mm als farbloses, leicht flüssiges Öl, das beim Stehenlassen zu einer farblosen, strahlig-kristallinischen Masse vom Erstarrungspunkt 30° erstarrt.

0.33 g Subst. verbr. 13.4 ccm $n_{D,10}$ -Salzsäure (Methylorange).

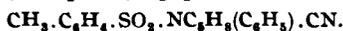
$C_{15}H_{21}O_2N$. Ber. Mol.-Gew. 247. Gef. Mol.-Gew. 246.

Das Hydrochlorid, aus der Base in Äther mit alkohol. Salzsäure gefällt, ist ein farbloses Krystallpulver vom Schmp. 187—188°.

$C_{15}H_{21}O_2NCl$ (283.6). Ber. C 63.46, H 7.82, N 4.94, Cl 12.50.
Gef. „ 63.35, „ 7.92, „ 4.84, „ 12.45.

Es ist leicht löslich in Wasser. Aus der wäßr. Lösung fällt wäßr. Pikrinsäurelösung das in feinen Krystallen ausfallende Pikrat vom Schmp. 189—190°, Citronensäure das schwer lösliche saure Citrat, enthaltend auf 1 Mol. Base 1 Mol. Citronensäure, Zers.-Pkt. oberhalb 206°.

1-*p*-Toluolsulfonyl-4-phenyl-piperidin-carbonsäure-(4)-nitril.



p-Toluolsulfonsäure-di-[β -oxy-äthyl]-amid.

In eine Lösung von 500 ccm 2-*n*. Natriumcarbonatlösung und 105 g Di-[β -oxy-äthyl]-amin werden bei 65—70° unter Rühren 190.5 g *p*-Toluolsulfochlorid langsam eingetragen; darauf wird das Gemisch 1 Stde. auf 95° erhitzt. Beim Erkalten kristallisiert das Amid aus; es wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausb. 85 % d. Theorie. Schmp. 100—101°. Aus Wasser Blättchen, aus Toluol Nadeln.

$C_{11}H_{17}O_4NS$ (259.22). Ber. N 5.40. Gef. N 5.31.

p-Toluolsulfonsäure-di-[β -chlor-äthyl]-amid.

In 120 ccm Thionylchlorid werden 130 g *p*-Toluolsulfonsäure-di-[β -oxy-äthyl]-amid ziemlich rasch eingetragen. Die unter Entweichen von HCl erhaltene klare Lösung wird langsam unter Rückfluß erhitzt. Thermometer in der Flüssigkeit. Zwischen 90° und 95° beginnt lebhaftere SO_2 -Abspaltung, man erhitzt langsam weiter bis 130° und hält 1 Stde. bei dieser Temperatur. Nach dem Abdestillieren des Thionylchlorid-Überschusses im Vak. wird das beim Erkalten vollkommen fest werdende Amid aus

Methylalkohol umkrystallisiert. Ausb. 123 g. Farblose Krystalle. Schmp. 48—49°. Leicht löslich in Benzol, Chloroform, Aceton, Essigester, unlöslich in Wasser.

$C_{11}H_{16}O_2NSCl_2$ (296.1). Ber. N 4.73, S 10.83, Cl 23.95. Gef. N 4.92, S 10.95, 10.83, Cl 24.59.

118 g des so bereiteten *p*-Toluolsulfonsäure-di- $[\beta$ -chlor-äthyl]-amids werden in 300 g Toluol gelöst und nach Zugabe von 47 g Benzylecyanid mit 33 g nach und nach eingebrachten, pulverisiertem Natriumamid unter Rühren und Kühlung bei 40—45° umgesetzt. Nach Abklingen der Reaktionswärme wird das Gemisch langsam bis zum Sieden erhitzt und dann 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Darauf läßt man abkühlen, zerlegt durch Ausschütteln mit Wasser, dampft die abgetrennte Toluollösung unter vermindertem Druck ein und krystallisiert den Rückstand aus Methylalkohol. Man erhält 50 g (37 % d. Th.) 1-*p*-Toluolsulfon-4-phenyl-piperidin-carbonsäure-(4)-nitril in farblosen Krystallen vom Schmp. 200—201°. Unlöslich in Wasser, Salzsäure, Natronlauge, schwer löslich in Methylalkohol und Alkohol, sehr leicht löslich in Chloroform.

$C_{19}H_{20}O_2N_2S$ (340.25). Ber. C 67.01, H 5.92, N 8.23, S 9.43.
Gef. „ 66.62, „ 5.81, „ 7.98, „ 9.54.

4-Phenyl-piperidin-carbonsäure-(4)-äthylester.

30 g 1-*p*-Toluolsulfon-4-phenyl-piperidin-carbonsäure-(4)-nitril und 40 g 75-proz. Schwefelsäure werden zusammen vorsichtig auf 140° erhitzt und 1 Stde. bei 140—150° gehalten (Temperaturmessung in der Flüssigkeit). Dann läßt man bei 110° Äthylalkohol durch die Flüssigkeit passieren. Wenn im abdestillierenden Alkohol sich kein Wasser mehr nachweisen läßt, wird noch bei abgestellter Alkohol-Zufuhr bis 125° erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Base mit Natronlauge in Freiheit gesetzt, in Äther aufgenommen, über K_2CO_3 getrocknet und destilliert. Man erhält 17 g bei 155°/3.5 mm siedendes Produkt (etwa 85 % d. Th.), welches zu einer farblosen Krystallmasse erstarzt. Erstarrungspunkt 36—37°. Zieht aus der Luft CO_2 an.

0.44 g Sbst. verbr. 18.9 ccm n_{10} -Salzsäure (Methylorange).

$C_{14}H_{19}O_2N$. Ber. Mol.-Gew. 233. Gef. Mol.-Gew. 233.

Das Hydrochlorid ist ein farbloses, in Wasser leicht lösliches Krystallpulver vom Schmp. 133—134°. Das Pikrat schmilzt bei 157—158°.

1-Benzyl-4-phenyl-piperidin-carbonsäure-(4)-nitril.

117 g Benzylecyanid, 232 g Di- $[\beta$ -chloräthyl]-benzylamin, 600 g Toluol werden unter Rühren und Kühlung mit Eis nach und nach mit 80 g pulverisiertem Natriumamid versetzt, so, daß die Temperatur zwischen 35° und 50° bleibt. Ist alles eingetragen, so erwärmt man langsam bis zum Sieden und kocht 1 Stde. unter Rückfluß. Nach dem Erkalten wird das Reaktionsgemisch mit so viel verd. Salzsäure versetzt und geschüttelt, daß kongosaure Reaktion gerade bestehen bleibt. Man erhält einen dicken Krystallbrei von rohem Benzyl-phenyl-piperidin-carbonsäurenitril-hydrochlorid, den man auf breitem Filter absaugt und mit Methylalkohol umkrystallisiert. Ausb. 180 g reines Nitril-hydrochlorid. Das Salz bildet farblose Nadeln vom Schmp. 259—260°. Es ist in Wasser nicht leicht löslich, bei Siedehitze etwa 1:30. Die Base, aus der heißen, wäbr. Lösung des Salzes mit Natriumcarbonat gefällt, ist ein farbloses Krystallpulver vom Schmp. 75—76°.

0.315 g Sbst. verbr. 11.6 ccm n_{10} -Salzsäure (Methylorange).

$C_{19}H_{20}N_2$. Ber. Mol.-Gew. 276. Gef. Mol.-Gew. 272.

Kann mit methylalkohol. Kalilauge unter Druck oder mit 70-proz. Schwefelsäure verseift werden zu

1-Benzyl-4-phenyl-piperidin-carbonsäure-(4).

Diese ist ein farbloses Krystallpulver vom Zers.-Pkt. 288°, das sich sowohl in verd. Natronlauge als auch in verd. Salzsäure löst.

Die Veresterung mit Äthylalkohol ergibt den
1-Benzyl-4-phenyl-piperidin-carbonsäure-(4)-äthylester. Schmp. 73—74°.
0.56 g Sbst. verbr. 17.5 ccm n_{10} -Salzsäure (Methylorange).

$C_{21}H_{25}O_3N$. Ber. Mol.-Gew. 323. Gef. Mol.-Gew. 320.

Sein Hydrochlorid ist aus Wasser umkrystallisierbar. Es zeigt den Zers.-Pkt. 235—238°. Eine alkohol. Lösung gibt mit Palladiummohr und Wasserstoff bei 40—50° geschüttelt unter Abspaltung der Benzylgruppe als Toluol 4-Phenyl-piperidin-carbonsäure-(4)-äthylester-hydrochlorid von denselben Eigenschaften, wie das über die 1-Toluolsulfon-Verbindung bereitete Produkt.

4-Phenyl-pentamethylenoxyd-carbonsäure-(4)-nitril.

$C_9H_9O(C_6H_5).CN$.

In ein Gemisch von 117 g Benzylcyanid, 145 g β,β' -Dichloräthyl-äther und 500 g Toluol werden unter Rühren 84 g pulverisiertes Natriumamid in Portionen so eingetragen, daß sich die Temperatur zwischen 40° und 50° hält; darauf wird das Gemisch langsam auf 100° erhitzt und schließlich 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen zieht man das entstandene Natriumchlorid durch Ausschütteln mit Wasser aus. Die Toluollösung gibt beim Destillieren ein Produkt, das zwischen 130—165°/3 mm übergeht, bei einem nicht unbeträchtlichen Kolbenrückstand. Nachmals destilliert, wird bei 132—140°/3 mm aufgefangen, zur Hauptsache geht das Produkt bei 133° über (Sdp., 147—148°). Ausb. 93 g (49% d. Th.).

Beim Stehenlassen erstarrt das Nitril völlig zu schönen, tafelförmigen Krystallen. Aus Methylalkohol umkrystallisiert, erhält man es in kompakten Prismen, aus Petrol-äther als feines Krystallpulver. Schmp. 49—50°.

$C_{11}H_{11}ON$ (187.1). Ber. C 76.96, H 7.00, N 7.49. Gef. C 76.89, H 7.11, N 7.56.

4-Phenyl-pentamethylenoxyd-carbonsäure-(4)-amid läßt sich leicht durch 2-stdg. Erhitzen des Nitrils mit der 5-fachen Menge 66-proz. Schwefelsäure auf dem Wasserbad unter Rühren bereiten. Aus Methylalkohol krystallisiert es in farblosen Krystallen vom Schmp. 216—218°. Mäßig löslich in heißem, sehr wenig löslich in kaltem Wasser. Wirkt sedativ.

Die 4-Phenyl-pentamethylenoxyd-carbonsäure-(4) wird besser als durch Verseifung mit Säuren aus dem Nitril durch Erhitzen mit methylalkohol. Kalilauge auf 190—200° unter Druck gewonnen. Man erhält sie aus stark verd. Methylalkohol in farblosen Blättchen mit dem Schmp. 129—130°.

0.19 g Sbst. verbr. 9.25 ccm n_{10} -Natronlauge (Phenolphthalein).

$C_{12}H_{14}O_3$. Ber. Mol.-Gew. 206. Gef. Mol.-Gew. 204.

Das Säurechlorid, mit Thionylchlorid bei Wasserbadtemperatur aus der Säure bereitet, siedet bei 140°/3 mm und bildet eine farblose Krystallmasse vom Schmp. 53—54°. Das aus dem Chlorid durch Umsetzung mit β -Diäthylamino-äthanol erhaltene 4-Phenyl-pentamethylenoxyd-carbonsäure-(4)-[β -diäthylamino-äthyl]-esterhydrochlorid krystallisiert aus Alkohol in farblosen Krystallen vom Schmp. 181°. Sehr leicht löslich in Wasser. Zeigt spasmolytische Wirkung. Die freie Base ist ölig.

0.28 g Sbst. verbr. 9.2 ccm n_{10} -Salzsäure (Methylorange).

$C_{18}H_{27}O_3N$. Ber. Mol.-Gew. 305. Gef. Mol.-Gew. 304.

4-Phenyl-pentamethylensulfid-carbonsäure-(4)-nitril.

$C_9H_9S(C_6H_5).CN$.

In eine Mischung von 210 g Benzylcyanid und 900 g Toluol werden unter Rühren und Halten der Temperatur durch passende Kühlung bei 40° 150 g pulverisiertes

Natriumamid eingetragen. Wenn die Reaktionswärme abgeklungen ist, werden zwischen 40—45° 278 g β,β' -Dichlor-diäthylsulfid (Vorsicht!) im Laufe von etwa 1 Stde. zugetropft. Dann wird das Gemisch langsam bis zum Sieden erhitzt und etwa 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht bis zum Aufhören der Ammoniakabspaltung. Nach dem Erkalten wird die Toluollösung mit Wasser ausgeschüttelt, abgetrennt und destilliert. Man fängt bei 6 mm von 155° bis 185° auf — der Sdp. liegt bei 175°/6 mm — und erhält 169 g (47 % d. Th.) eines farblosen Öles, das beim Stehenlassen vollkommen strahlig krystallinisch fest wird. Aus Methylalkohol krystallisiert das Nitril in Blättchen vom Schmp. 56—57°.

$C_{12}H_{13}NS$ (203.18). Ber. C 70.87, H 6.45, N 6.88, S 15.78.
Gef. „ 71.40, „ 6.42, „ 6.85, „ 15.99.

4-Phenyl-pentamethylensulfid-carbonsäureamid kann aus dem Nitril leicht erhalten werden beim Erwärmen mit der 10-fachen Gewichtsmenge 80-proz. Schwefelsäure unter Rühren auf 72°; von da an steigt die Temperatur von selbst bis 85° und in wenigen Minuten ist alles homogen gelöst. Nach 10 Min. tritt plötzlich Krystallabscheidung auf; nach dem Verdünnen mit Wasser und Abkühlen werden die Krystalle abgesaugt, mit Natriumcarbonatlösung und mit Wasser gewaschen und aus Methylalkohol umkrystallisiert. Farblose, schmale Prismen, Schmp. 158—159°. Aus der Natriumcarbonat-Waschlösung läßt sich durch Ausfällen mit Salzsäure etwas

4-Phenyl-pentamethylensulfid-carbonsäure-(4)

abscheiden, die man im übrigen aus dem Nitril einheitlich besser durch Erhitzen mit methylalkohol. Alkalilauge auf 190—200° unter Druck erhält. Durch Umkrystallisieren aus Essigester bekommt man sie als farbloses Krystallpulver vom Schmp. 157—158°.

0.22 g Sbst. verbr. 9.8 ccm n_{10} -Natronlauge (Phenolphthalein).

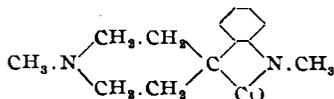
$C_{13}H_{16}O_2S$. Ber. Mol.-Gew. 222. Gef. Mol.-Gew. 224.5.

Versetzt man eine Lösung der Säure in verd. Natronlauge in der Wärme mit Kaliumpermanganatlösung bis die rote Permanganatfärbung bestehen bleibt, setzt Bisulfid und Salzsäure im Überschuß zu, so krystallisiert beim Erkalten 4-Phenyl-pentamethylensulfon-carbonsäure-(4) in farblosen Krystallen vom Schmp. 215° aus.

Das 4-Phenyl-pentamethylensulfon-carbonsäure-(4)-amid erhält man am besten aus dem Sulfidamid, indem man dieses, in Eisessig gelöst, mit 30-proz. Hydroperoxyd im Überschuß in der Wärme behandelt. Die ausgeschiedenen, farblosen Krystalle werden aus Butylalkohol umkrystallisiert. Farblose Krystalle vom Schmp. 237—238°. Ziemlich wenig löslich in heißem, kaum löslich in kaltem Wasser. Wirkt sedativ.

II) Ringschließung unter Ersatz zweier beweglicher Wasserstoffatome bei N-Methyl-oxindol.

1-Methyl-4-[*o*-methylamino-phenyl]-piperidin-carbonsäure-(4)-lactam.



30 g N-Methyl-oxindol, 200 g Toluol, 35 g N-Methyl-di- β -chloräthylamin werden unter Rühren und passender Kühlung mit 17 g pulverisiertem Natriumamid langsam portionsweise versetzt, so daß die Temperatur sich zwischen 35° und 45° hält; darauf wird das Gemisch langsam bis zum Sieden erhitzt und 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wird das Natriumchlorid durch Ausschütteln mit Wasser entfernt; der Toluolschicht wird der basische Stoff durch Ausziehen mit verd.

Salzsäure entzogen. Aus der wäßr.-salzsauren Lösung wird die Base mit Natronlauge abgeschieden, in Benzol aufgenommen und nach dem Trocknen über Kaliumcarbonat fraktioniert. Aufgefangen die Fraktion 155—180°/3 mm = 24 g (51 % d. Th.) eines sofort erstarrenden Produktes. Durch Umkrystallisieren aus Butyläther erhält man große Krystalle vom Schmp. 104—106°.

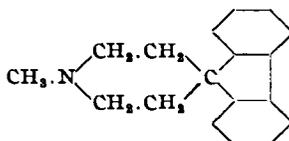
0.235 g Subst. verbr. 10.2 ccm n_{10} -Salzsäure (Methylorange).

$C_{14}H_{18}ON_2$. Ber. Mol.-Gew. 230. Gef. Mol.-Gew. 230.4.

Das Hydrochlorid, aus der alkohol. Lösung der Base mit alkohol. Salzsäure unter Zusatz von Äther bis zur Krystallisation bereitet, ist ein farbloses Krystallpulver vom Schmp. 245—246°. Es ist leicht löslich in Wasser.

III) Ringschließung unter Ersatz zweier beweglicher Wasserstoffatome bei Fluoren.

1-Methyl-4-4-diphenyl-piperidin.



50 g Fluoren, 200 g Toluol, 47 g Methyl-di-[β -chlor-äthyl]-amin, 24 g pulverisiertes Natriumamid werden zusammen unter Rühren erhitzt: erst ab 90° beginnt eine nennenswerte Reaktion. Man verrührt 2 Stdn. bei 100—105° und kocht dann noch 6 Stdn. im Ölbad von 140° unter Rückfluß. Zu dem erkalteten Gemisch wird Wasser zugesetzt; nach Abtrennung der Salzlösung wird die Toluolschicht nach und nach mit je 50 ccm 25-proz. Phosphorsäure ausgezogen (etwa 150 ccm im ganzen). Die Auszüge werden vereinigt, sie scheiden bald nach dem Abtrennen Krystalle aus. Nach einigem Stehenlassen in der Kälte wird das ausgeschiedene Phosphat abgesaugt, mit Wasser und mit Aceton ausgewaschen und auf dem Wasserbad getrocknet. Menge 42 g. Das Phosphat läßt sich gut aus Wasser umkrystallisieren. Schmp. 244—246°. Die aus der heißen, wäßr. Lösung des Phosphats mit Natronlauge gefällte Base ist ein farbloses Pulver, leicht löslich in Aceton, Äther, Chloroform, Essigester, umkrystallisierbar aus Cyclohexan oder verd. Methylalkohol. Schmp. des aus verd. Methylalkohol erhaltenen Krystallpulvers 113.5—114.5°.

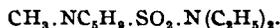
$C_{18}H_{19}N$ (249.16). Ber. C 86.69, H 7.68, N 5.62. Gef. C 86.77, H 7.53, N 5.59.

Gef. Mol.-Gew. durch Titration mit n_{10} -Salzsäure 249.

Das Hydrochlorid, durch Versetzen der alkohol. Lösung der Base mit alkohol. Salzsäure bereitet, krystallisiert in Nadeln, Schmp. 274—275°. Es ist ziemlich leicht löslich in Wasser. Die Lösung anästhetisiert stark auf der Zunge.

IV) Ringschließung unter Ersatz zweier beweglicher Wasserstoffatome bei Alkylsulfonsäure-dialkylamiden und Alkylsulfonen.

1-Methyl-piperidin-sulfonsäure-(4)-diäthylamid.



151 g Methansulfonsäure-diäthylamid, 600 g Toluol, 156 g Methyl-di-[β -chlor-äthylamin] und 80 g pulverisiertes Natriumamid werden zusammen unter Rühren langsam auf 80° erhitzt, 1 Stde. bei 80—85° und 2 Stdn. bei 100—105° gehalten. Nach dem Abkühlen wird Wasser zugegeben, dann der abgetrennten Toluollösung durch Ausziehen mit verd. Salzsäure die Base entzogen. Aus der salzsauren Lösung wird die Base mit Natronlauge abgeschieden und in Äther aufgenommen. Nach dem Trocknen über Kaliumcarbonat erhält man durch 2-maliges Fraktionieren das Produkt in einer

Ausb. von 120 g als farblose Flüssigkeit vom Sdp., 138°, die beim Stehenlassen bald völlig zu einer blättrigen Krystallmasse vom Erstarrungspunkt 32° erstarrt.

0.29 g Sbst. verbr. 12.4 ccm n_{10} -Salzsäure (Methylorange).

$C_{10}H_{22}N_2S$. Ber. Mol.-Gew. 234. Gef. Mol.-Gew. 234.

Das Hydrochlorid, aus der Lösung der Base in Äther mit alkohol. Salzsäure gefällt, ist ein farbloses Krystallpulver vom Schmp. 183—185°. Es ist leicht löslich in Wasser.

[1-Methyl-piperidyl-(4)]-phenyl-sulfon.

$CH_3.NC_5H_9.SO_2.C_6H_5$.

156 g Methyl-phenyl-sulfon, 600 g Toluol, 156 g Methyl-di- $[\beta$ -chlor-äthyl]-amin und 80 g pulverisiertes Natriumamid werden zusammen unter Rühren langsam erhitzt: erst um 90° tritt Reaktion unter Selbsterwärmung ein; die Temperatur wird 1 Stde. zwischen 90° und 95° und dann 2 Stdn. zwischen 105° und 110° gehalten. Nach dem Abkühlen wird zunächst aus dem Gemisch mit Wasser das Natriumchlorid entfernt, die abgetrennte Toluollösung wird mit 500 ccm 2-n. Salzsäure ausgezogen, der Auszug mit Natronlauge gefällt. Das Basengemisch wird in Benzol aufgenommen und nach dem Trocknen über K_2CO_3 im Vak. destilliert; erhalten werden 98 g Öl vom Sdp., 155—198°, daraus durch Fraktionieren 69 g vom Sdp., 182—192°. Das so erhaltene Produkt wird sofort fest und zeigt den Schmp. 105—113°, nach Umkrystallisieren aus Essigester 115°. Die Base bildet farblose Krystalle.

0.23 g Sbst. verbr. 9.5 ccm n_{10} -Salzsäure (Methylorange).

$C_{13}H_{17}O_2NS$. Ber. Mol.-Gew. 239. Gef. Mol.-Gew. 242.

Das Hydrochlorid wird durch Zusatz von alkohol. Salzsäure zu der in heißem Essigester gelösten Base erhalten. Farblose Krystalle vom Schmp. 228—229°, die in Wasser leicht löslich sind.

[1-Methyl-4-phenyl-piperidyl-(4)]-phenyl-sulfon.

$CH_3.NC_5H_9(C_6H_5).SO_2.C_6H_5$.

46.4 g fein pulverisiertes Phenyl-benzyl-sulfon, 150 g Toluol, 31.2 g Methyl-di- $[\beta$ -chlor-äthyl]-amin, 16 g pulverisiertes Natriumamid werden zusammen verrührt. Ab 40° beginnt die Reaktion unter Eigelbfärbung. Durch passende Kühlung wird das Gemisch erst zwischen 45—50° gehalten, dann langsam auf 95° erhitzt und 2 Stdn. zwischen 95—100° gehalten. Nach dem Abkühlen und Stehenlassen über Nacht bildet das Gemisch einen dicken Krystallbrei. Man kann nun mit Wasser durchschütteln und absaugen, wodurch man die Base als farbloses Krystallpulver gewinnt, nach dem Waschen mit Wasser und darauf mit etwas Äther und Trocknen auf dem Wasserbad etwa 32 g. In der abgesaugten Toluollösung bleibt aber noch ein guter Teil der Base gelöst. Deshalb arbeitet man am besten so, daß man dem dicken Krystallbrei unter Schütteln 1-n. Salzsäure bis zur schwach sauren Reaktion und Lösung aller Krystalle zufügt, dann den wäbr. Auszug abtrennt und mit Natronlauge fällt. Die Base wird mit Wasser und zum Schluß mit etwas Äther gewaschen und auf dem Wasserbad getrocknet. Ausb. 43 g. Schmp. 158—160°, nach Umkrystallisieren aus Alkohol 165°.

0.20 g Sbst. verbr. 6.5 ccm n_{10} -Salzsäure (Methylorange).

$C_{18}H_{21}O_2NS$. Ber. Mol.-Gew. 315. Gef. Mol.-Gew. 308.

Das Hydrochlorid, aus der Benzollösung der Base mit alkohol. Salzsäure bereitet, bildet farblose Krystalle vom Schmp. 251° (unter Zers.). Es ist leicht löslich in Wasser.