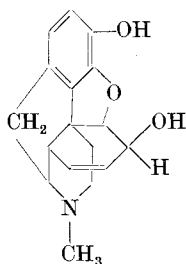


323. Über eine neue Synthese morphinähnlich wirkender 4-Phenylpiperidin-4-alkylketone und verwandter Verbindungen

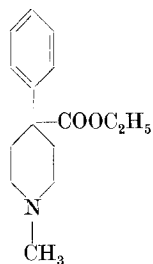
von H. Kägi und K. Miescher.

(20. X. 49.)

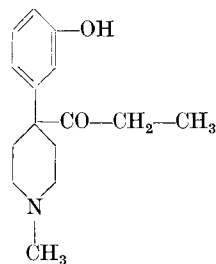
Im Zuge der jahrelangen Bemühungen, Verbindungen vom Wirkungstypus des Morphins (I) aufzubauen, war O. Eisleb¹⁾ mit der Synthese des „Dolantins“ (II) ein erster grosser Erfolg beschieden. „Dolantin“ kann nach Schaumann²⁾ konstitutionell als ein Morphin angesehen werden, dessen Grundgerüst auf ein offenes 4-Phenylpiperidinsystem reduziert ist. Das Gebiet ist inzwischen von verschiedenen Seiten stark bearbeitet worden, und wir weisen auf eine entsprechende Zusammenfassung hin³⁾.



I Morphin



II „Dolantin“



III „Cliradon“

Unsere Arbeiten liegen schon längere Zeit zurück und sind erst zum Teil durch Patentschriften⁴⁾ bekannt geworden. Wir möchten hier Befunde und Beobachtungen etwas ausführlicher vorlegen, die insbesondere die Synthese des 1-Methyl-4-m-oxyphe-nyl-piperidin-4-äthylketons (III) und ähnlicher Verbindungen zum Gegenstand hatten oder damit im Zusammenhang standen. Das Keton III gewann neuerdings durch seine starken analgetischen Eigenschaften erhöhtes klinisches Interesse⁵⁾. Es soll demnächst unter dem Markennamen „Cliradon“ in den Handel kommen.

Bei der Synthese des „Dolantins“ nach Eisleb¹⁾ wird in der ersten Stufe Benzyloxyanilid (IV) mit Bis- β , β -dichloräthyl-methylamin (IVa) in

¹⁾ O. Eisleb, B. **74**, 1433 (1941); Medizin und Chemie **4**, 213 (1942).

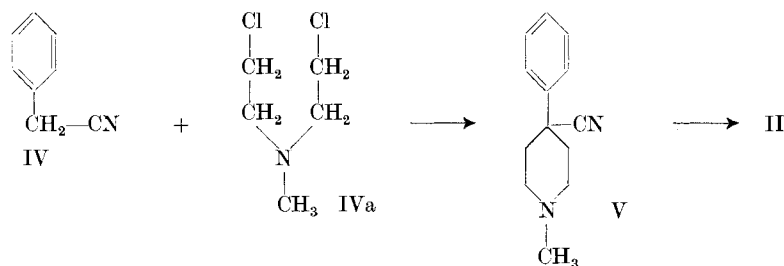
²⁾ O. Schaumann, Arch. exp. Path. und Pharm. **196**, 109 (1940).

³⁾ F. Bergel und A. L. Morrison, Quarterly Reviews **2**, 349 (1948).

⁴⁾ Siehe z.B. Schweizer Patente Nr. 262428 vom 25. Juni 1943, Nr. 259442 vom 28. August 1944, Nr. 259121 vom 13. Juli 1945.

⁵⁾ C. S. Lund, J. Obst. Gyn. **55**, 1007 (1948); R. N. Bieter und St. A. Hirsch, Annals New York Acad. of Sciences **51**, 137 (1948); A. Bernstein, Schweiz. Med. Wschr., im Druck.

Gegenwart von Natriumamid zum N-methylierten 4-Phenyl-4-cyan-piperidin (V) kondensiert. Um die Verwendung des dem Senfgas nahe-stehenden und unter dem Namen „Nitrogen mustard“ bekannt ge-wordenen sehr giftigen Amins IVa zu vermeiden, beschriften wir einen abweichenden Weg, der nebenbei auch eine einseitige Substitution des Piperidinkerns erlaubte. Er bestand zunächst in einem stufenweisen Aufbau des Piperidinringes.



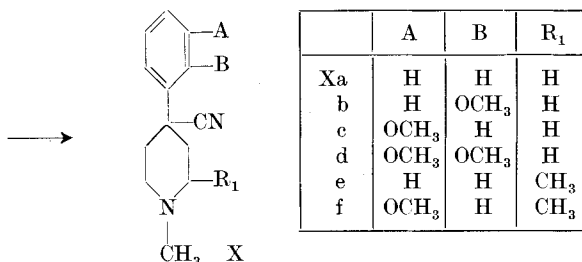
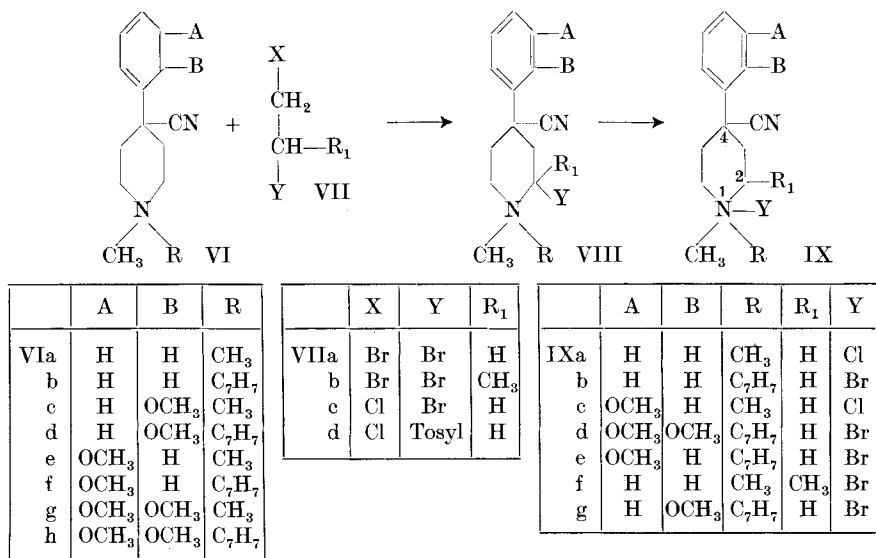
I. Stufenweiser Aufbau des Piperidinringes.

Wie schon *Eisleb* gezeigt hatte, lässt sich Benzylcyanid leicht mit Diäthylaminoäthyl-chlorid in Gegenwart von Natriumamid um-setzen. Wir stellten eine Reihe von β -Dimethyl- bzw. Methyl-benzyl-aminoäthyl-benzylcyaniden VI her, deren Charakterisierung im ex-perimentellen Teil gegeben wird. Anstatt Natriumamid verwandten wir mit Erfolg auch Phenylnatrium, Natriummethylat oder Natrium-hydrid.

Die basisch substituierten Benzylcyanide VI wurden nun in Gegenwart von Natriumamid, mitunter auch von Phenylnatrium, mit 1,2-Dihalogeniden des Äthylens und des Propylens (VIIa–c) umge-setzt. Über die mehr oder weniger stabilen Zwischenprodukte VIII entstanden in guter Ausbeute 4-Phenyl-4-cyan-piperidiniumsalze (IX). Besonders leicht gelang der stufenweise Aufbau mit Äthylenchlorobro-mid (VIIc), aber auch mit Äthylenchlorhydrin-tosylester (VIId), wobei zuerst das Brom bzw. der Tosylrest in Reaktion trat, während bei der Verwendung von Propylen-1,2-dibromid (VIIb) sich natur-gemäss das primär gebundene Brom vor dem sekundären umsetzte.

Aus diesen quaternären Salzen, von denen einige (IXa–g) in reinem Zustande isoliert wurden, konnte Halogenmethyl meist durch Erhitzen abgespalten werden. War *R* = Benzyl, so liess es sich leicht durch katalytische Hydrierung entfernen. Auf diese Weise stellten wir das 1-Methyl-4-phenyl-4-cyan-piperidin (Xa), sowie die entspre-chende o-Methoxyverbindung Xb, die m-Methoxyverbindung Xc, die o,m-Dimethoxyverbindung Xd, ferner die in 2-Stellung des Pipe-ridinringes methylierten Verbindungen Xe und f dar.

Auffällig erwies sich die stark erhöhte Reaktionsfähigkeit der Cyangruppe quaternärer Verbindungen gegenüber derjenigen tertiärer.

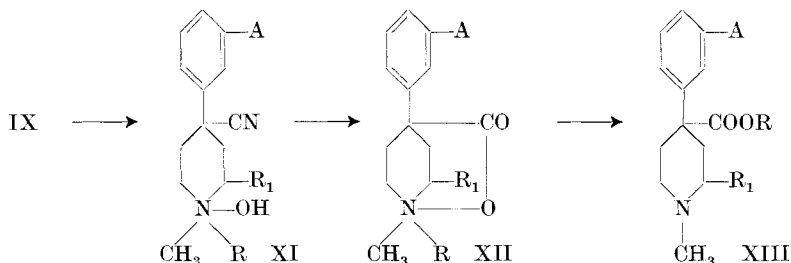


II. Reaktionen der 4-Phenyl-4-cyan-piperidiniumsalze.

a) Umwandlung der Cyan- in die Estergruppe über die Betainstufe.

4-Phenyl-4-cyan-piperidine erfordern nach *Eisleb* zur Verseifung der Cyangruppe längeres Erhitzen mit 80-proz. Schwefelsäure auf 140–150°. Im Falle der Piperidiniumsalze genügte es dagegen, eine wässrige Lösung der quaternären Base, z. B. des 1,1-Dimethyl-4-phenyl-4-cyan-piperidinium-hydroxyds (XIa), die wir aus dem entsprechenden Chlorid und 1 Mol wässriger Natronlauge gewannen, 2–3 Stunden am Rückfluss zu kochen. Es entwich Ammoniak, und nach dem Eindampfen enthielt der Rückstand neben NaCl das Betain XIIa. Erhitzte man es im Vakuum, so destillierte unter Disproportionierung in guter Ausbeute der Methylester der 1-Methyl-4-phenyl-piperidin-4-carbonsäure (XIIIa), das nächstniedere Homologe des „Dolantins“, über. War aber in XII R = Benzyl, so wanderte dieses,

gemäss seiner geringeren Haftfestigkeit am Stickstoff¹⁾, zur Carboxylgruppe, und es bildete sich der entsprechende Benzylester XIII d.



XI bis XIII	A	R	R ₁
a	H	CH ₃	H
b	H	CH ₃	CH ₃
c	OCH ₃	CH ₃	H
d	H	C ₇ H ₇	H

b) Umsetzung der Cyangruppe mit *Grignard*-Verbindungen zu Ketonen.

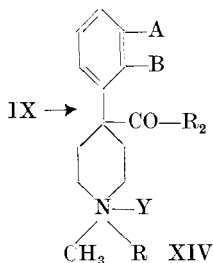
Im Benzolkern nicht oder durch nur eine Methoxygruppe substituierte 4-Phenyl-4-cyan-piperidine X können, wenn auch erst durch mehrstündiges Erhitzen auf 80—100° mit Methylmagnesiumjodid in Methylketone verwandelt werden²⁾. Das Dimethoxynitril Xd tritt aber nach *Bergel* und Mitarbeitern³⁾ selbst unter diesen Bedingungen nicht in Reaktion.

Dagegen liessen sich die 4-Phenyl-4-cyan-piperidiniumsalze IX trotz ihrer völligen Unlöslichkeit in Äther, bei Zimmer- oder leicht erhöhter Temperatur mit *Grignard*-Verbindungen sozusagen quantitativ in Alkyl-ketimine umsetzen, wenn man nur dafür Sorge trug, die quaternären Salze fein zu pulverisieren. Durch energische Verseifung der Ketimine entstanden die quaternären Salze der entsprechenden Ketone XIV. War R = Benzyl, so liess es sich auch hier leicht abhydrieren, und es entstanden die Ketone XV. War aber R = CH₃, so wurden die Ketone am besten zunächst als schwerlösliche quaternäre Perchlorate ausgefällt. Löste man diese in wässrigem Alkohol, so fiel auf Zusatz von Kaliumchlorid Kaliumperchlorat aus, während die leicht löslichen Keto-dimethyl-piperidinium-chloride nach dem Verdampfen des Lösungsmittels zurückblieben. Durch Destillation im Vakuum spalteten sie Chlormethyl ab unter Entstehung der Ketone XV.

¹⁾ *J. v. Braun*, B. **40**, 3933 (1907).

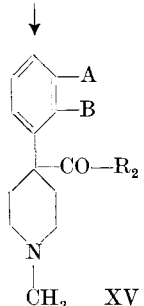
²⁾ D. R. P. 713 746.

³⁾ *F. Bergel*, *J. W. Haworth*, *A. L. Morrison* und *H. Rinderknecht*, Soc. **1944**, 261.



	A	B	R	R ₂	Y
XIVa	OCH ₃	H	CH ₃	CH ₃	Cl
b	OCH ₃	H	CH ₃	CH ₃	ClO ₄
c	OCH ₃	H	CH ₃	C ₂ H ₅	Cl
d	OCH ₃	H	CH ₃	C ₂ H ₅	ClO ₄
e	OCH ₃	H	CH ₃	C ₃ H ₇ *)	ClO ₄
f	OCH ₃	OCH ₃	C ₇ H ₇	C ₂ H ₅	ClO ₄

*) Normal.

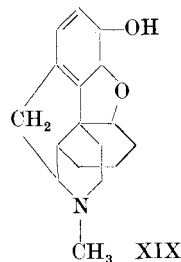
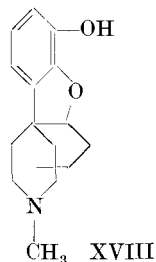
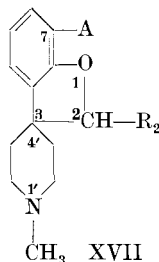
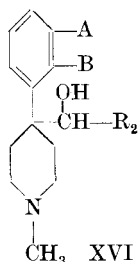


	A	B	R ₂
XVa	OCH ₃	H	CH ₃
b	OH	H	CH ₃
c	OCOCH ₃	H	CH ₃
d	OCO ₂ C ₂ H ₅	H	CH ₃
e	OCH ₃	H	C ₂ H ₅
f	OH	H	C ₂ H ₅
g	OCOCH ₃	H	C ₂ H ₅

	A	B	R ₂
XVh	OCH ₃	H	C ₃ H ₇ *)
i	OH	H	C ₃ H ₇ *)
k	OCOCH ₃	H	C ₃ H ₇ *)
l	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃
m	OCH ₃	OCH ₃	C ₂ H ₅
n	OCH ₃	OCH ₃	C ₃ H ₇ *)

*) Normal.

Derart erhielten wir z. B. das 1-Methyl-4-m-methoxyphenyl-piperidin-4-äthylketon (XVe) in vorzüglicher Ausbeute. Durch Verseifung der Methoxygruppe entstand daraus das bereits in der Einleitung erwähnte Analgeticum 1-Methyl-4-m-oxyphenyl-piperidin-äthylketon (III bzw. XVf¹⁾). In gleicher Weise gewannen wir auch die bisher unzugänglichen o-m-Dimethoxyketone XVI–n.



	A	B	R ₂
XVIa	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃
b	OCH ₃	OCH ₃	C ₃ H ₇ *)
c	H	OH	CH ₃

	A	R ₂
XVIIa	OH	CH ₃
b	OH	C ₃ H ₇ *)
c	H	CH ₃

*) Normal.

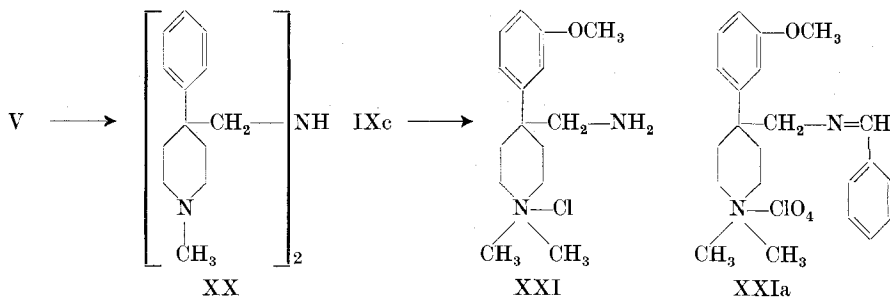
Die Reduktion des Dimethoxy-methylketons XVI und des n-Propylketons XVn führte zu den beiden Alkoholen XVIa und XVIb.

¹⁾ Die Herstellung dieser Verbindung ist unterdessen (22. März 1945) durch die französische Patentschrift Nr. 897453 der IG. Farbenindustrie bekannt geworden. Dort wird aber vom 1-Methyl-4-m-methoxyphenyl-4-cyan-piperidin ausgegangen.

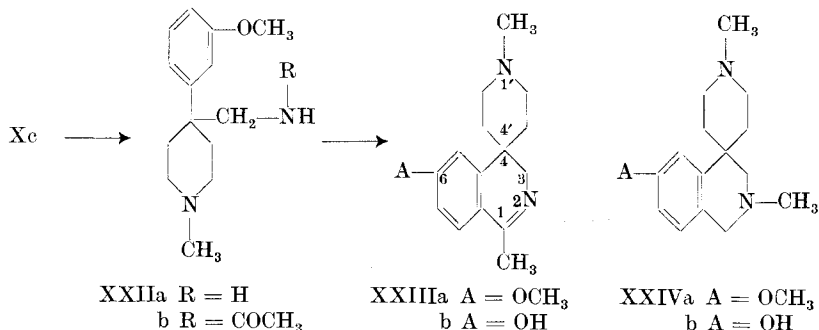
Durch Verseifung der Methoxygruppen entstanden daraus unter Ringschluss die Cumaranderivate XVIIa und XVIIb. Von Interesse ist die Ähnlichkeit des 2-n-Propyl-3,4'-spiro-[1'-methylpiperidino]-7-oxy-cumarans (gemäss Formel XVIII) mit dem Dihydro-desoymorphin, dem „Permonid“, sofern man letzteres wie Morphin (I) nach Formel XIX schreibt.

c) Hydrierung der Cyangruppe.

Bergel und Mitarbeiter konnten das 1-Methyl-4-phenyl-4-cyanpiperidin (V resp. Xa) mit Pd-Kohle nur mühsam reduzieren und erhielten zur Hauptsache die sekundäre Base XX. Dagegen nahm z. B. das 1,1-Dimethyl-4-m-methoxyphenyl-4-cyan-piperidinium-chlorid (IXc) schon bei Zimmertemperatur und gewöhnlichem Druck in Wasser mit *Rupe*-Nickel sehr leicht Wasserstoff auf, wobei, besonders in Gegenwart von freiem Ammoniak, fast ausschliesslich die primäre Base, das 1,1-Dimethyl-4-m-methoxyphenyl-4-aminomethyl-piperidinium-chlorid (XXI) entstand. Es wurde in Form des Hydrochlorids isoliert und die primäre Aminogruppe durch eine Benzylidenverbindung XXIa als Perchlorat charakterisiert.



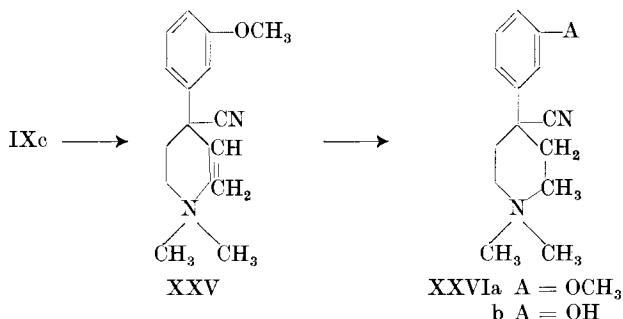
Übrigens liess sich auch das 1-Methyl-4-m-methoxyphenyl-4-cyan-piperidin (Xc) mit *Rupe*-Nickel in ähnlicher Weise, wenn auch unter energischeren Bedingungen, zum entsprechenden primären Amin, dem 1-Methyl-4-m-methoxyphenyl-4-aminomethyl-piperidin (XXIIa), reduzieren.



In der Erwartung, zu physiologisch interessanten Substanzen zu gelangen, wurden aus XXIIa, einer Verbindung, die sich vom Phenyl-äthylamin ableitet, in bekannter Weise Isochinolinderivate hergestellt. Zu diesem Zwecke acetylierten wir sie zu XXIIb, kondensierten sie dann zum 1-Methyl-4,4'-spiro-[1'-methyl-piperidino]-6-methoxy-3,4-dihydro-isochinolin (XXIIIa) und gewannen fernerhin daraus durch Verseifung der Methoxygruppe die entsprechende freie Verbindung XXIIIb. Aus dem N-Methylol-derivat von XXIIa wurde durch Ringschluss und nachfolgende Methylierung das 2-Methyl-4,4'-spiro-[1'-methyl-piperidino]-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (XXIVa) und das freie Phenol XXIVb dargestellt. Von Interesse ist das eigentümliche spirocyclische Benzo-dipiperidin-Ringsystem, das anscheinend unbekannt ist.

d) Aufspaltung des Piperidinkerns.

Auch das Gefüge des Heteroringes ist in den Piperidiniumverbindungen, wohl infolge gleichzeitiger Substitution durch Phenyl und Cyan in 4-Stellung, ausserordentlich gelockert. Versetzte man nämlich eine alkoholische Lösung des 1,1-Dimethyl-4-m-methoxy-phenyl-4-cyan-piperidinium-chlorids (IXc) mit 1 Mol. alkoholischer Natronlauge, filtrierte vom Kochsalz ab und dampfte ein, so hinterblieb das β -Dimethylaminoäthyl-vinyl-m-methoxy-benzylecyanid (XXV). Da infolge Abwesenheit von Wasser die Nitrilgruppe nicht verseift werden konnte, ist offenbar unter diesen milden Bedingungen bereits „Ringsprengung durch erschöpfende Methylierung“ eingetreten, während beim in 4-Stellung unsubstituierten Dimethyl-piperidiniumhydroxyd zu dieser Reaktion trockene Destillation notwendig ist¹⁾.

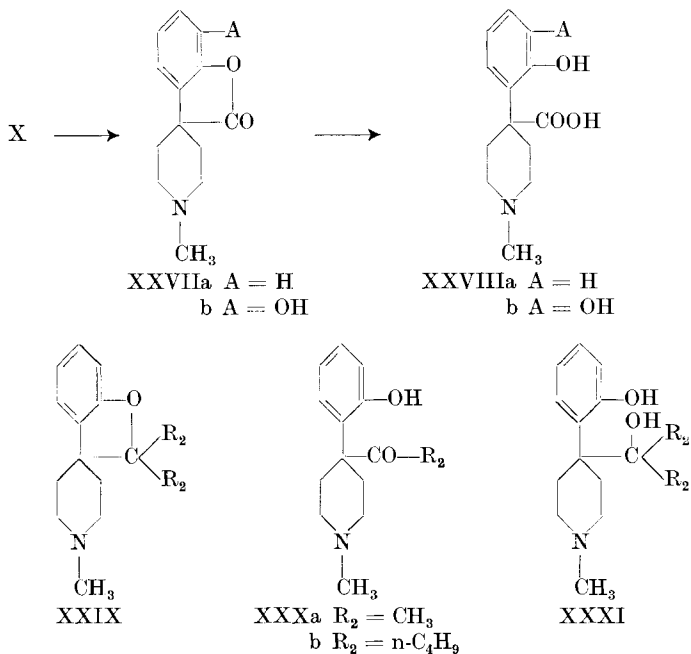


III. Gewinnung von 4-o-Oxyphenyl-piperidin-4-alkylketonen.

Durch Kochen des 1-Methyl-4-o-methoxyphenyl-4-cyan-piperidins (Xb) mit Bromwasserstoff ($d = 1,5$) erhielten wir unter gleichzeitiger Verseifung der Cyan- und Methoxygruppe besonders einfach das Hydrobromid des von *Bergel* und Mitarbeitern in anderer Weise

¹⁾ B. 14, 661 (1881); Ann. 279, 353 (1894).

hergestellten 1-Methyl-4-o-oxyphenyl-piperidin-4-carbonsäurelactons (XXVIIa). Durch sorgfältiges Alkalischmächen liess sich daraus das freie Lacton als Öl abscheiden, während durch Zusatz starker Alkalien der Lactonring geöffnet wurde. Mit Eisessig konnte dann die freie Säure (XXVIIIa) ausgefällt werden. Unter keinen Umständen liess sich diese oder ihr Lacton in einen Alkylester überführen.



Die englischen Autoren geben an, dass es unmöglich sei, das Lacton XXVIIa mittels Alkyl-magnesium-halogeniden in ein Cumaran-derivat XXIX überzuführen. Wir erhielten bei der Einwirkung von Methyl-magnesiumbromid auf das Lacton, vorteilhaft in Form des Hydrobromides, das 1-Methyl-4-o-oxyphenyl-piperidin-4-methylketon (XXXa) in sehr guter Ausbeute. In ähnlicher Weise gewannen wir auch das entsprechende n-Butylketon XXXb unter Verwendung von n-Butyl-lithium. Dieser zunächst unerwartete Verlauf der Reaktion rührt offenbar daher, dass das primär mit nur einem Mol. der metallorganischen Verbindung entstehende tertiär gebundene Keton nicht weiter unter Bildung des tertiären Alkohols XXXI zu reagieren vermag.

Das 1-Methyl-4-o-oxyphenyl-piperidin-4-methylketon (XXXa) konnte, wenn auch schwer, katalytisch zum Alkohol XVIIc reduziert werden, woraus durch Kochen mit wässrigem Bromwasserstoff das 2-Methyl-3,4'-spiro-[1'-methyl-piperidino]-cumaran (XVIIc) entstand, das auch von *Bergel* und Mitarbeitern auf andere Weise dargestellt worden ist.

Der Versuch, ein 4-o,m-Dioxyphenyl-piperidin-4-alkylketon darzustellen, misslang, da sich das 1-Methyl-4-o,m-dioxyphenyl-piperidin-4-carbonsäure-lacton XXVIIb¹⁾ mit Methylmagnesiumbromid nicht im gewünschten Sinne umsetzen liess. Ebensovienig gelang die Herstellung eines Alkylesters der Dioxysäure XXVIIIb.

IV. Pharmakologische Wirkung.

Die stärkste analgetische Wirkung dieser Verbindungsreihe weist das 1-Methyl-4-m-oxyphenyl-piperidin-4-äthylketon („Cliradon“) auf. Sie übertrifft diejenige des Morphins. Hierüber wird an anderem Ort gesondert berichtet²⁾. Verlängert oder verkürzt man die Alkylseitenkette (XVb und XVI), so nimmt nach Befunden unserer biologischen Abteilung³⁾ die analgetische Wirkung ab.

Befindet sich die phenolische Hydroxylgruppe in ortho- statt in meta-Stellung, so vermindert sich die analgetische Wirkung schon beim Methylketon XXXa stark und verschwindet beim n-Butylketon XXXb gänzlich.

Acetylierung des phenolischen Hydroxyls (XVc, XVg, XVk) beeinflusst die analgetischen Eigenschaften kaum, durch Methylierung (XVa, XVe, XVh) gehen sie fast oder ganz verloren.

Auch die o,m-Dimethoxy-alkylketone XVI–n rufen nur geringfügige Analgesie hervor; sie besitzen aber andere Wirkungen der Opium-Alkaloide.

Bei der Prüfung auf Analgesie zeigt sich das Cumarin XVIIc, wie auch schon *Bergel* und Mitarbeiter festgestellt haben, als unwirksam. Aber auch die Derivate XVIIa und b mit freier Hydroxylgruppe erwiesen sich, trotz ihrer Ähnlichkeit mit dem sehr stark wirksamen Dihydro-desoxy-morphin (XIX), ebenso wie die sich vom Spiro-piperidino-dihydro-isochoinolin ableitenden Verbindungen XXIII und XXIV, pharmakologisch ohne Interesse.

Experimenteller Teil⁴⁾.

(Teilweise von Dr. *M. Spillmann* mitbearbeitet.)

1. Dialkylaminoäthyl-benzylcyanide (VI).

Die Dialkylaminoäthyl-benzylcyanide wurden nach der von *Eisleb*⁵⁾ beschriebenen Methode aus den entsprechenden Benzylcyaniden mit Chloräthyl-dialkylaminen und Natriumamid hergestellt. Mitunter verwandten wir auch an Stelle von Natriumamid Phenyl-natrium, Natriummethylat oder Natriumhydrid. Die Ausbeuten betragen dabei 75–85% d. Th. (vgl. Tabelle, S. 2498).

2. 4-Phenyl-4-cyan-piperidiniumsalze (IX).

a) 1,1-Dimethyl-4-m-methoxyphenyl-4-cyan-piperidinium-chlorid (IXc). Als Beispiel des Aufbaues eines Piperidinringes sei die Darstellung dieser Verbindung ausführlicher beschrieben. Zu 200 g pulverisiertem Natriumamid, das sich unter 4 l Toluol befand, wurden unter Rühren und Kühlung mit Wasser 872 g Dimethylaminoäthyl-m-methoxy-benzylcyanid (VIe) getropft. Die Reaktionslösung wurde auf etwa 20° gehalten, und bei dieser Temperatur noch 5 Stunden weitergerührt. Nach Abkühlen auf +10° setzte man zur milchigen Suspension des Natriumsalzes 576 g Äthylenchlorobro-

¹⁾ *J. A. Barltrop*, Soc. 1946, 958. Bei der Verseifung des 1-Methyl-4-o,m-dimethoxyphenyl-4-cyanpiperidins mit HBr haben wir nicht, wie *Barltrop* angibt, das Hydrobromid der freien Dioxysäure XXVIIIb, sondern dasjenige ihres Lactons XXVIIb erhalten.

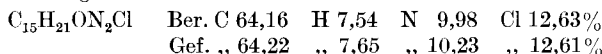
²⁾ *F. Gross* und *R. Meier*, Schweiz. Med. Wschr., im Druck.

³⁾ Vorsteher Prof. *R. Meier*.

⁴⁾ Die Schmelz- und Siedepunkte sind nicht korrigiert.

⁵⁾ *O. Eisleb*, B. 74, 1433 (1941).

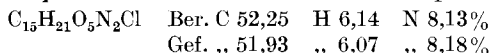
mid (VIIc) zu, und zwar so rasch, dass die Temperatur immer + 8 bis 10° betrug. Nach beendetem Eintragen fiel sie alsbald auf + 3°. $\frac{1}{4}$ Stunde später wurde mit 480 g Eis versetzt, die Toluollösung abgetrennt und auf dem Wasserbad 2 Stunden erhitzt. Die infolge des ausgeschiedenen Salzes dicke Masse wurde zerdrückt, abgesogen, mit Toluol gewaschen und getrocknet. Man erhielt 788 g = 70% d. Th. 1,1-Dimethyl-4-m-methoxyphenyl-4-cyan-piperidinium-chlorid (IXc) als weisses Pulver, das sich beim Erhitzen ohne zu Schmelzen verflüchtigte.



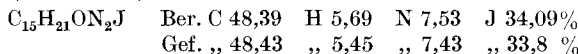
Dialkylaminoäthyl-benzilycyanide der Formel VI.

	A	B	R	Sdp.	Formel	Analysenwerte
VIa	H	H	CH ₃	152—152,5 ⁰ /15	C ₁₂ H ₁₆ N ₂	Ber. C 76,55 H 8,57 N 14,88% Gef. ,, 76,52 ,, 8,34 ,, 14,74%
b	H	H	C ₇ H ₇	166 ⁰ /0,2	C ₁₈ H ₂₀ N ₂	Ber. C 81,78 H 7,63 N 10,68% Gef. ,, 81,83 ,, 7,63 ,, 10,39%
c	H	OCH ₃	CH ₃	120—122 ⁰ /0,15	C ₁₃ H ₁₈ ON ₂	Ber. C 71,52 H 8,31 N 12,83% Gef. ,, 71,52 ,, 8,05 ,, 12,78%
d	H	OCH ₃	C ₇ H ₇	171 ⁰ /0,03	C ₁₉ H ₂₂ ON ₂	Ber. C 77,52 H 7,53 N 9,52% Gef. ,, 77,45 ,, 7,47 ,, 9,65%
e	OCH ₃	H	CH ₃	115—118 ⁰ /0,05	C ₁₃ H ₁₈ ON ₂	Ber. C 71,52 H 8,31 N 12,83% Gef. ,, 71,31 ,, 8,10 ,, 12,64%
f	OCH ₃	H	C ₇ H ₇	173 ⁰ /0,15	C ₁₉ H ₂₂ ON ₂	Ber. C 77,52 H 7,53 N 9,52% Gef. ,, 77,47 ,, 7,38 ,, 9,30%
g	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃	139—141 ⁰ /0,1	C ₁₄ H ₂₀ O ₂ N ₂	Ber. C 67,71 H 8,12 N 11,28% Gef. ,, 67,53 ,, 7,93 ,, 11,43%
h	OCH ₃	OCH ₃	C ₇ H ₇	197 ⁰ /0,3	C ₂₀ H ₂₄ O ₂ N ₂	Ber. C 74,04 H 7,46 N 8,64% Gef. ,, 74,18 ,, 7,61 ,, 8,65%

In der vom Toluol abgetrennten wässrigen Lösung befand sich eine beträchtliche Menge (10—15% d. Th.) bereits cyclisiertes Chlorid. Es wurde am besten durch Zusatz einer Lösung von NaClO₄ als schwer lösliches Perchlorat vom Smp. 198—200° abgeschieden.

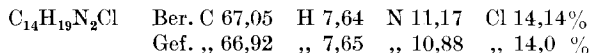


Das entsprechende Jodid war ebenfalls ziemlich schwerlöslich und schmolz bei 242—247° u. Z. (aus Wasser).



Auf ähnliche Weise wurden aus den anderen oben angeführten Dialkylaminoäthyl-benzilycyaniden die entsprechenden 4-Phenyl-4-cyan-piperidiniumsalze hergestellt, wobei an Stelle des Äthylenchlorobromids auch Äthylenbromid, Chlorhydrin-tosylester oder Propylen-1,2-dibromid verwendet wurden.

b) 1,1-Dimethyl-4-phenyl-4-cyan-piperidinium-chlorid (IXa). Krystallmasse, die sich oberhalb 200° ohne zu schmelzen zersetzt.



c) 1-Methyl-1-benzyl-4-phenyl-4-cyan-piperidinium-bromid (IXb). Es krystallisiert aus Wasser in Drusen und in Blättchen¹⁾, die sich bei etwa 250—260° zersetzen.

$C_{20}H_{23}N_2Br$	Ber. C 64,71	H 6,24	N 7,54	Br 21,51%
Drusen	Gef. „ 64,53	„ 6,38	„ 7,41	„ 21,55%
Blättchen	Gef. „ 64,60	„ 6,18	„ 7,68	„ 21,2 %

d) 1-Methyl-1-benzyl-4-o,m-dimethoxyphenyl-4-cyan-piperidinium-bromid (IXd) schmilzt bei 216—217° (aus Wasser).

$C_{22}H_{27}O_2N_2Br$	Ber. C 61,25	H 6,31	N 6,49	Br 18,53%
	Gef. „ 60,99	„ 6,32	„ 6,29	„ 18,56%

e) 1-Methyl-1-benzyl-4-m-methoxyphenyl-4-cyan-piperidinium-bromid (IXe) schmilzt bei 222—223,5° (aus Wasser).

$C_{21}H_{25}ON_2Br$	Ber. C 62,84	H 6,28	N 6,98	Br 19,91%
	Gef. „ 62,67	„ 6,41	„ 6,74	„ 19,94%

f) 1-Methyl-1-benzyl-4-o-methoxyphenyl-4-cyan-piperidinium-bromid (IXg) schmilzt bei 190—191° (aus Wasser).

$C_{21}H_{25}ON_2Br$	Ber. C 62,84	H 6,28	N 6,98	Br 19,91%
	Gef. „ 62,99	„ 6,66	„ 7,20	„ 19,93%

Andere Cyan-piperidiniumsalze wurden nicht in reinem Zustande isoliert, sondern direkt weiterverarbeitet.

3. 4-Phenyl-4-cyan-piperidine X.

Zur Überführung der 4-Phenyl-4-cyan-piperidiniumsalze IX in die 4-Phenyl-4-cyan-piperidine X seien 2 Beispiele angegeben:

a) 1-Methyl-4-m-methoxyphenyl-4-cyan-piperidin (Xc). 192 g 1,1-Dimethyl-4-m-methoxyphenyl-4-cyan-piperidinium-chlorid (IXc) wurden in einem Luftbad im Wasserstrahlvakuum auf etwa 220—250° erhitzt. Ohne einen Rückstand zu hinterlassen, destillierten 153 g = 97% d. Th. eines schwach trüben Öles, das nach nochmaliger Vakuumdestillation klar war und kristallinisch erstarrte. Smp. 43—44°²⁾.

$C_{14}H_{18}ON_2$	Ber. C 73,01	H 7,88	N 12,17%
	Gef. „ 72,79	„ 7,85	„ 12,01%

b) 1-Methyl-4-o,m-dimethoxyphenyl-4-cyan-piperidin (Xd). 22,3 g 1-Methyl-1-benzyl-4-o,m-dimethoxyphenyl-4-cyan-piperidinium-bromid (IXd) wurden in 220 cm³ 50-proz. Alkohol mit 0,4 g Palladiummohr hydriert. Nach Aufnahme von 1 Mol. Wasserstoff (die Cyangruppe wird nicht angegriffen) wurde filtriert und im Vakuum verdampft. Das zurückgebliebene Hydrobromid löste man in Wasser und fällte die Base mit Soda aus. Nach Absaugen und gutem Trocknen im Vakuum schmolz sie bei 110—112°³⁾ Die Ausbeute war beinahe quantitativ.

In analoger Weise wurden aus den entsprechenden quaternären Salzen neben den beiden bereits bekannten Verbindungen 1-Methyl-4-phenyl-4-cyan-piperidin (Xa) und dessen o-Methoxyderivat (Xb) noch folgende zwei im Piperidinkern methylierte Basen hergestellt:

c) 1,2-Dimethyl-4-phenyl-4-cyan-piperidin (Xe) vom Sdp. 0,04/101—102,5°

$C_{14}H_{18}N_2$	Äq.-Gew. Ber. 214	Gef. 216 (Best. mit 0,1-n. HCl)
-------------------	-------------------	---------------------------------

d) 1,2-Dimethyl-4-m-methoxyphenyl-4-cyan-piperidin (Xf) vom Sdp. 0,05/139°.

$C_{15}H_{20}ON_2$	Ber. N 11,47	Gef. N 11,45%
--------------------	--------------	---------------

¹⁾ Ob stereoisomere Formen im Sinne von *W. H. Mills, J. D. Parkins* und *W. J. V. Ward*, Soc. **1927**, 2613, vorliegen, ist fraglich.

²⁾ Französisches Patent Nr. 897453. Erstarrungspunkt 44°.

³⁾ *Bergel* und Mitarbeiter, loc. cit., Smp. 107—110°.

4. Umwandlung der Cyan- in die Estergruppe über die Betainstufe.

a) 5,0 g 1,1-Dimethyl-4-phenyl-4-cyan-piperidinum-chlorid (IXa), in 10 cm³ Wasser gelöst, wurden nach Zusatz von 2 cm³ 10-n. Natronlauge (1 Mol.) 3½ Stunden am Rückfluss gekocht. Es entwich, besonders anfangs, viel Ammoniak. Dann wurde zur Trockne verdampft und der Rückstand mit abs. Alkohol ausgezogen. Man filtrierte vom ungelösten Koehsalz ab und dampfte ein. Es hinterblieb das Betain der 1,1-Dimethyl-1-oxy-4-phenyl-piperidinium-4-carbonsäure (XIIa) als nur unter Zersetzung schmelzende Krystallmasse, die sehr schwer völlig wasserfrei zu erhalten ist. Zur Analyse wurde in wenig Alkohol gelöst, mit Aceton gefällt und bei 120° im Hochvakuum längere Zeit getrocknet.

C ₁₄ H ₁₉ O ₂ N	Ber. C 72,07	H 8,21	N 6,00%
	Gef. „ 71,53	„ 8,65	„ 6,02%

Die etwas abweichenden Analysenwerte scheinen durch Spuren von Wasser bedingt zu sein.

Im Vakuum erhitzt, verflüchtigte sich die Substanz, und in der Vorlage sammelten sich 3,81 g = 81,5% d. Th. 1-Methyl-4-phenyl-piperidin-4-carbonsäuremethylester als krystallinisch erstarrendes Öl an, das aus Hexan umgelöst bei 62—62,5° schmolz. Smp. des Hydrochlorides 201° u. Z.¹⁾

In ähnlicher Weise erhielten wir:

b) Ausgehend vom 1,1,2-Trimethyl-4-phenyl-4-cyan-piperidinium-bromid (IXf) über das Betain XIIb den 1,2-Dimethyl-4-phenyl-piperidin-4-carbonsäuremethylester (XIIIb). Smp. des Hydrochlorides 233° (aus Alkohol).

C ₁₅ H ₂₂ O ₂ NCl	Ber. Cl 12,50	Gef. Cl 12,61; 12,45%
--	---------------	-----------------------

c) Aus dem 1,1-Dimethyl-4-m-methoxyphenyl-4-cyan-piperidinium-chlorid (IXc) über das Betain XIIc den 1-Methyl-4-m-methoxyphenyl-piperidin-4-carbonsäuremethylester (XIIIc). Smp. des Hydrochlorides 172—174° (aus Alkohol).

C ₁₅ H ₂₂ O ₃ NCl	Ber. Cl 11,8	Gef. Cl 11,8%
--	--------------	---------------

d) Aus dem 1-Methyl-1-benzyl-4-phenyl-4-cyan-piperidinium-chlorid (IXb) über das Betain XIIId den 1-Methyl-4-phenyl-piperidin-4-carbonsäurebenzylester (XIIIId). Farbloses Öl vom Sdp. 0,9/180°.

C ₂₀ H ₂₃ O ₂ N	Ber. C 77,64	H 7,49	N 4,53%
	Gef. „ 77,73	„ 7,45	„ 4,53%

Das Hydrochlorid schmolz bei 169—170° und war in kaltem Wasser wenig löslich.

C ₂₀ H ₂₄ O ₂ NCl	Ber. Cl 10,26	Gef. Cl 10,28%
--	---------------	----------------

Durch Hydrierung mit Wasserstoff und Palladium erhielten wir die freie 1-Methyl-4-phenyl-piperidin-4-carbonsäure vom Smp. 296°, was beweist, dass die Benzylgruppe gewandert war; andernfalls wäre ein Methylester entstanden.

5. Umsetzung der 4-Phenyl-4-cyan-piperidiniumsalze mit *Grignard*-Verbindungen.

Ausführlicher sei zunächst die Gewinnung des „Cliradons“ beschrieben.

a) 1-Methyl-4-m-oxyphenyl-piperidin-4-äthylketon (XVf). 140 g 1,1-Dimethyl-4-m-methoxyphenyl-4-cyan-piperidinium-chlorid (IXc) wurden mit einer aus 18 g Magnesium und 85 g Bromäthyl in 400 cm³ abs. Äther hergestellten *Grignard*-Lösung 24 Stunden gemahlen. Nach Zusatz von 100 g Eis konnte der Äther, der beim Verdampfen nichts hinterliess, vom Magnesiumschlamm abgossen werden. Letzterer wurde in 450 cm³ Wasser und 200 cm³ konz. Salzsäure gelöst und 1 Stunde auf dem Wasserbad kräftig erhitzt. Zur mit Kohle geklärten Lösung setzte man 75 g Natriumperchlorat in 150 cm³ Wasser, worauf bald Krystallisation eintrat. Das 1,1-Dimethyl-4-m-methoxyphenyl-piperidinium-4-äthylketon-perchlorat (XIVd) wurde nach völ-

¹⁾ DRP. 679281, Smp. 202°.

ligem Erkalten abgesogen und getrocknet. Es wog 173–175 g = 92–93% d. Th. und schmolz bei 156–157°.

$C_{17}H_{26}O_6NCl$	Ber. C 54,32	H 6,97	N 3,73	Cl 9,43%
	Gef. ,, 54,38	,, 7,04	,, 3,78	,, 9,14%

37,6 g des Perchlorats verrührte man einige Stunden mit 84 cm³ Methanol, 10 g Kaliumchlorid und 36 cm³ Wasser und saugte ab. Die abgesogene Krystallmasse, die immer noch organisches Perchlorat enthielt, wurde durch 70-proz. Methanol ausgezogen. Die vereinigten Filtrate engten wir ein, eventuell ausgefallene Salze wurden abgesogen und dampften schliesslich völlig ein. Der krystallinisch erstarrende Rückstand des Ketopiperidinium-chlorids XIVc erhitzte man im Wasserstrahlvakuum im Luftbad auf etwa 250°, wobei unter Chlormethylabspaltung 21,5 g = 82% d. Th. 1-Methyl-4-m-methoxyphenyl-piperidin-4-äthylketon (XVe) als fast klares Öl destillierten. Nochmals fraktioniert, ging es bei 126–128° unter 0,02 mm völlig klar und farblos über und erstarrte nach längerem Stehen. Aus Pentan umgelöst, schmolz es bei 53–55°.

$C_{16}H_{23}O_2N$	Ber. C 73,53	H 8,87	N 5,36%
	Gef. ,, 73,41	,, 9,02	,, 5,50%

Durch Kochen mit Bromwasserstoff wurde die Methoxygruppe verseift und es entstand das Hydrobromid des 1-Methyl-4-m-oxyphenyl-piperidin-4-äthylketons (XVf). Hieraus liess sich die freie Base mit wässrigem Ammoniak abscheiden. Aus Essigester gewannen wir sie in feinen Nadeln vom Smp. 155–156°¹⁾.

$C_{15}H_{21}O_2N$	Ber. C 72,84	H 8,56	N 5,66%
	Gef. ,, 72,73	,, 8,68	,, 5,93%

Hydrochlorid, Smp. 197,5–199°¹⁾ (aus Alkohol)

$C_{15}H_{22}O_2NCl$	Ber. C 63,48	H 7,81	N 4,94	Cl 12,49%
	Gef. ,, 63,49	,, 7,93	,, 4,94	,, 12,50%

Hydrobromid, Smp. 194–196° (aus Alkohol)

Pikrat, Smp. 184–186° (aus Alkohol)

$C_{21}H_{24}O_9N_4$	Ber. C 52,94	H 5,08	N 11,76%
	Gef. ,, 52,91	,, 5,13	,, 11,50%

Infolge der freien Phenolgruppe färben sich wässrige Lösungen der Salze mit Eisen(III)-chlorid violett.

Durch Einwirkung von Acetylchlorid auf die freie Base gewannen wir das Hydrochlorid des 1-Methyl-4-m-acetoxyphe nyl-piperidin-4-äthylketons (XVg). Es schmolz bei 172–173° (aus Alkohol).

$C_{17}H_{24}O_3NCl$	Ber. C 62,66	H 7,42	N 4,30	Cl 10,88%
	Gef. ,, 62,44	,, 7,33	,, 4,37	,, 10,78%

Smp. des Hydrobromides 183,5–185°.

b) 1-Methyl-4-m-oxyphenyl-piperidin-4-methylketon (XVb). Wurde wie bei der Gewinnung des „Chiradons“ beschrieben ist, das quaternäre Chlorid IXc an Stelle von Äthyl-magnesiumbromid mit Methyl-magnesiumbromid umgesetzt, so entstand die 1,1-Dimethyl-4-m-methoxyphenyl-piperidinium-4-methylketon-Verbindung, die ebenfalls als Perchlorat (XIVb) isoliert wurde. Smp. 164–166° (aus Wasser).

$C_{16}H_{24}O_6NCl$	Ber. C 53,11	H 6,69	N 3,87	Cl 9,80%
	Gef. ,, 53,22	,, 6,82	,, 3,90	,, 9,65%

Die Vakuumdestillation des aus dem Perchlorat gewonnenen Chlorids XIVa ergab das ölige 1-Methyl-4-m-methoxyphenyl-piperidin-4-methylketon (XVa) vom Sdp. 0,2/133°.

$C_{15}H_{21}O_2N$	Ber. C 72,84	H 8,56	N 5,66%
	Gef. ,, 72,95	,, 8,69	,, 5,67%

¹⁾ Französisches Patent Nr. 897 453. Smp. der Base 156–157°, des Hydrochlorides 201–202°.

Hydrobromid, Smp. 220—221° (aus Wasser).

$C_{15}H_{22}O_2NBr$	Ber. C 54,88	H 5,76	N 4,27	Br 24,35%
	Gef. ,, 54,76	,, 6,56	,, 4,31	,, 24,3 %

Durch Kochen mit Bromwasserstoff und Fälln mit Ammoniak entstand das freie 1-Methyl-4-m-oxypheyl-piperidin-4-methylketon (XVb). Dieses schmolz bei 154—156°, gelegentlich aber auch erst bei 173—175° unter vorübergehendem Erweichen bei 154°¹⁾.

$C_{14}H_{19}O_2N$	Ber. C 72,07	H 8,21	N 6,00%
	Gef. ,, 72,05	,, 8,38	,, 6,07%

Hydrochlorid des 1-Methyl-4-m-acetoxypheyl-piperidin-4-methylketons (XVc), hergestellt durch Acetylieren von XVb mit Acetylchlorid. Smp. 235—236,5° (aus Alkohol).

$C_{16}H_{22}O_3NCl$	Ber. C 61,63	H 7,11	N 4,49	Cl 11,37%
	Gef. ,, 61,49	,, 7,18	,, 4,50	,, 11,42%

Hydrobromid, Smp. 225—227° (aus Alkohol).

$C_{16}H_{22}O_3NBr$	Ber. C 53,94	H 6,22	N 3,93	Br 22,43%
	Gef. ,, 53,70	,, 6,25	,, 3,94	,, 22,00%

Carbäthoxyderivat (XVd), hergestellt durch Verestern von XVb mit Chlorameisensäure-äthylester. Hydrochlorid Smp. 195—196° (aus Alkohol).

$C_{17}H_{24}O_3NCl$	Ber. C 62,66	H 7,42	N 4,30	Cl 10,88%
	Gef. ,, 62,43	,, 7,58	,, 4,44	,, 10,8 %

c) 1-Methyl-4-m-oxypheyl-piperidin-4-n-propylketon (XVi). In analoger Weise wurde aus IXc mit n-Propyl-magnesium-bromid das 1,1-Dimethyl-4-m-methoxyphenyl-piperidinium-n-propylketon-perchlorat (XIVe) vom Smp. 116—117° (aus Wasser) erhalten.

$C_{18}H_{28}O_6NCl$	Ber. C 55,45	H 7,24	N 3,59	Cl 9,09%
	Gef. ,, 55,42	,, 7,05	,, 3,69	,, 8,92%

Daraus stellte man in üblicher Weise unter Abspaltung von Chlormethyl das 1-Methyl-4-m-methoxyphenyl-piperidin-4-n-propylketon (XVh) vom Sdp. 0,25/162—164° dar.

$C_{17}H_{25}O_2N$	Ber. C 74,14	H 9,15	N 5,09%
	Gef. ,, 74,07	,, 9,15	,, 4,81%

Beim Entmethylieren mit Bromwasserstoff entstand daraus das 1-Methyl-4-m-oxypheyl-piperidin-4-n-propylketon (XVi) vom Smp. 153—154° (aus Essigester)²⁾.

$C_{16}H_{23}O_2N$	Ber. C 73,53	H 8,87	N 5,36%
	Gef. ,, 73,35	,, 8,79	,, 5,29%

Hydrochlorid, Smp. 141—142,5° (aus Alkohol).

$C_{16}H_{24}O_2NCl$	Ber. Cl 11,91%	Gef. Cl 11,95%
----------------------	----------------	----------------

Hydrochlorid des Acetoxiderivates (XVk), Smp. 177—178° (aus Aceton).

$C_{18}H_{26}O_3NCl$	Ber. C 63,61	H 7,71	N 4,12	Cl 10,43%
	Gef. ,, 63,49	,, 7,49	,, 4,20	,, 10,65%

d) 1-Methyl-4-o,m-dimethoxyphenyl-piperidin-4-methylketon (XVI). 39 g 1-Methyl-1-benzyl-4-o,m-dimethoxyphenyl-4-cyan-piperidinium-bromid (IXd) wurden, wie bei der m-Methoxyverbindung IXc beschrieben ist, mit einer ätherischen Lösung von Methyl-magnesiumbromid aus 5 g Magnesium vermahlen und der nach Zusatz von Eis und Abtrennen des Äthers entstandene Magnesiumschlamm mit Salzsäure erhitzt. Das gebildete 1-Methyl-1-benzyl-4-o,m-dimethoxyphenyl-piperidinium-4-methylketonchlorid isolierten wir nicht. Man fügte zum Reaktionsprodukt, in dem sich das Chlorid als Ölschicht abgeschieden hatte, Alkohol bis zur Lösung zu und schüttelte nach Zusatz

¹⁾ Französisches Patent Nr. 897453. Smp. 158—159°.

²⁾ Französisches Patent Nr. 897453. Smp. 117—118°. Dieser Smp. konnte nie gefunden werden. Eventuell 2 Smp. wie XVb.

von 5 g 10-proz. Palladiumkohle mit Wasserstoff. Unter Abspaltung der Benzylgruppe entstand das Hydrochlorid des 1-Methyl-4-o,m-dimethoxyphenyl-piperidin-4-methylketons (XVI). Es wurde aus seiner Lösung nach Abdestillieren des Alkohols mit Ammoniak als Base ausgefällt und in Äther aufgenommen. Öl vom Sdp. 0,07/146°.

$C_{16}H_{23}O_3N$	Ber. C 69,28	H 8,36	N 5,05%
	Gef. ,, 69,21	,, 8,21	,, 5,36%

Hydrochlorid, Smp. 166—167,5° (aus Methyläthylketon).

$C_{16}H_{24}O_3NCl$	Ber. C 61,23	H 7,71	N 4,46	Cl 11,30%
	Gef. ,, 60,95	,, 7,98	,, 4,36	,, 11,40%

In analoger Weise entstanden unter Anwendung von Äthyl- bzw. n-Propyl-magnesiumbromid folgende beiden Dimethoxy-alkylketone:

e) 1-Methyl-4-o,m-dimethoxyphenyl-piperidin-4-äthylketon (XV m). Sdp. 0,07/146°; erstarrt. Smp. 62—64° (aus Pentan).

$C_{17}H_{25}O_3N$	Ber. C 70,07	H 8,65	N 4,81%
	Gef. ,, 70,15	,, 8,67	,, 4,89%

Hydrobromid, Smp. 163—164°.

$C_{17}H_{26}O_3NBr$	Ber. Br 21,47	Gef. Br 21,40%
----------------------	---------------	----------------

f) 1-Methyl-4-o,m-dimethoxyphenyl-piperidin-4-n-propylketon (XV n). Sdp. 0,07/149°; erstarrt bei langem Stehen. Smp. 47—49° (aus Pentan).

$C_{18}H_{27}O_3N$	Ber. C 70,79	H 8,91	N 4,59%
	Gef. ,, 70,70	,, 8,92	,, 4,85%

6. Überführung der Dimethoxyalkylketone XVI und XV n in Oxy-cumarane XVIIa und XVIIb.

a) Reduktion zu den Alkoholen XVI. In den Dimethoxyketonen XVI und XV n liess sich die Ketogruppe mit Platin und Wasserstoff in Eisessig nur schwer, leichter mit Natrium und Alkohol zum Carbinol reduzieren. Aus dem Methylketon erhielten wir das 1-Methyl-4-o,m-dimethoxyphenyl-piperidin-4-methylcarbinol (XVI a), das bei 122,5—124° schmolz (aus Essigester).

$C_{16}H_{25}O_3N$	Ber. C 68,78	H 9,02	N 5,01%
	Gef. ,, 68,66	,, 8,94	,, 5,07%

Aus dem Propylketon XV n entstand das Propylcarbinol XVI b. Es bildete ein zähes Öl und wurde nicht weiter gereinigt.

b) Ringschluss zu Cumaran XVII. 9,4 g des Dimethoxy-methylcarbinols XVI a wurden mit 30 cm³ 10-n. Bromwasserstoff 1 Stunde gekocht. Es schied sich das Hydrobromid des 2-Methyl-3,4'-spiro-[1'-methyl-piperidino]-7-oxy-cumarans (XVII a) krystallinisch aus. Es wurde abgesogen (7,2 g = 68% d. Th.) und aus 4 Teilen Wasser umgelöst. Smp. 310—314°.

$C_{14}H_{20}O_2NBr$	Ber. C 53,51	H 6,42	N 4,46	Br 25,43%
	Gef. ,, 53,57	,, 6,57	,, 4,70	,, 25,41%

Die mit Ammoniak erhaltene Base schmolz bei 155—157° (aus Essigester).

$C_{14}H_{19}O_2N$	Ber. C 72,07	H 8,21	N 6,00%
	Gef. ,, 71,96	,, 8,42	,, 5,94%

In analoger Weise wurde das 2-n-Propyl-3,4'-spiro-[1'-methyl-piperidino]-7-oxy-cumaran (XVII b) hergestellt. Base, Smp. 201—204° (aus Essigester).

$C_{16}H_{23}O_2N$	Ber. C 73,53	H 8,87	N 5,36%
	Gef. ,, 73,48	,, 8,84	,, 5,49%

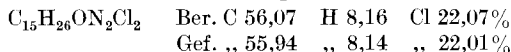
Das Hydrobromid zersetzte sich über 260° unter Schwarzfärbung.

$C_{16}H_{24}O_2NBr$	Ber. Br 23,35%	Gef. Br 23,13%
----------------------	----------------	----------------

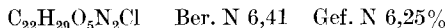
Das Hydrochlorid wurde immer in Form einer Gallerte erhalten.

7. Hydrierung der 4-Phenyl-4-cyan-piperidiniumsalze IX.

14,0 g 1,1-Dimethyl-4-m-methoxyphenyl-4-cyan-piperidinium-chlorid (IXc) wurden in je 75 cm³ Wasser und konz. Ammoniak mit 10 g *Rupe*-Nickel und Wasserstoff bei Zimmertemperatur geschüttelt. Nach 3½ Stunden waren 2,26 (ber. 2,24) l aufgenommen. Das wässrige Filtrat wurde im Vakuum weitgehend konzentriert, von etwas Ni(OH)₂ abfiltriert und zur Trockne verdampft. Den Rückstand löste man heiss in 50 cm³ Alkohol und säuerte mit alkoholischer Salzsäure an. Es wurden so 14,35 g = 89% d. Th. an Hydrochlorid des 1,1-Dimethyl-4-m-methoxyphenyl-4-aminomethyl-piperidinium-chlorids (XXI) vom Smp. 263—264° erhalten.



Benzylidenverbindung XXIIa. Eine Probe des Chlorid-hydrochlorides wurde in etwas Wasser gelöst, Sodalösung und einige Tropfen Benzaldehyd zugesetzt und geschüttelt. Auf Zusatz von Natriumchloratlösung fiel das Perchlorat der Benzylidenverbindung aus. Es wurde abgesogen, mit Wasser und Äther gewaschen und aus Methanol umkrystallisiert. Smp. 167—169°.

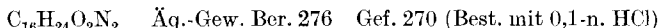


8. Überführung des 1-Methyl-4-m-methoxyphenyl-4-cyan-piperidins (Xc) in die Spiro-piperidino-isochinolin-derivate XXIII und XXIV.

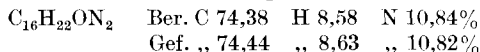
a) Reduktion zum primären Amin. 23 g Cyan-piperidin Xc und 15 g *Rupe*-Nickel wurden in 230 cm³ Dekalin zuerst mit Ammoniakgas unter Druck gesättigt und dann unter 20 atm. Wasserstoff bei 80—110° geschüttelt. Die Gasaufnahme entsprach der Theorie. Das Hydrierungsprodukt wurde filtriert und im Vakuum vom Dekalin befreit. Den Rückstand löste man in Salzsäure, ätherte etwas Ungelöstes aus und schied das 1-Methyl-4-m-methoxyphenyl-4-aminomethyl-piperidin (XXIIa) mit konz. Natronlauge als Öl aus, das sich erst auf Zusatz von festem Kaliumhydroxyd in Äther löste. Nach völligem Trocknen wurde die Base im Vakuum destilliert. Sdp. 0,15/150—152°. Ausbeute 19,7 g = 84% d. Th.



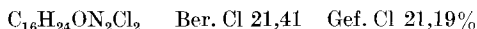
Aus dem Amin XXIIa entstand mit Essigsäureanhydrid das Acetylderivat XXIIb. Es ging ebenfalls erst in ganz entwässertem Zustande in Äther. Zähes Öl, das sich nur schwer im Hochvakuum bei etwa 180° destillieren liess.



b) Ringschluss zu Spiro-piperidino-dihydro-isochinolin XXIII. Das Acetylderivat XXIIb löste man in Äther und fällte durch Einleiten von Salzsäuregas das Hydrochlorid als zähen Sirup aus. Nach Abgiessen des Äthers wurde das Salz mit der 1½fachen Menge Phosphoroxychlorid bis zur Beendigung der HCl-Entwicklung auf dem Wasserbade erwärmt. Man destillierte das überschüssige Oxychlorid ab, löste den festen Rückstand in Wasser und fällte die Base in Gegenwart von viel Äther mit festem Kaliumcarbonat aus. Beim Konzentrieren der Ätherlösung schied sich das 1-Methyl-4,4'-spiro-[1'-methyl-piperidino]-6-methoxy-3,4-dihydro-isochinolin (XXIIIa) in schönen Nadelchen vom Smp. 111—112° ab.



Die Ausbeute betrug 68% d. Th., ber. auf Xc. In Alkohol wurde die Base in das Hydrochlorid übergeführt. Es färbte sich bei 260° schwarz ohne zu schmelzen.



Die Methoxybase XXIIIa wurde in 3 Vol. 10-n. Bromwasserstoff gelöst und 4 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach dem Abdestillieren im Vakuum hinterblieb das Hydrobromid des 1-Methyl-4,4'-spiro-[1'-methyl-piperidino]-6-oxy-3,4-

dihydro-isochinolins (XXIIIb). Glänzende Nadelchen (aus Wasser) vom Smp. 340° u. Zers.

$C_{15}H_{22}ON_2Br_2$	Ber. C 44,35	H 5,46	N 6,90	Br 39,35%
	Gef. ,, 44,09	,, 5,76	,, 6,95	,, 39,57%

e) Ringschluss zu Spiro-piperidino-tetrahydro-isochinolin XXIV. 18,4 g 1-Methyl-4-m-methoxyphenyl-4-aminomethyl-piperidin (XXIIa) wurden mit 5 cm³ Wasser und dann unter Eiskühlung mit 5,9 cm³ 40-proz. Formaldehydlösung versetzt. Die weisslich-harzige Masse der entstandenen Methyloverbindung löste man in 17,5 cm³ 5-n. Salzsäure und erhitzte $\frac{1}{4}$ Stunde auf 100°. Durch Zusatz von 8,8 cm³ 10-n. Natronlauge wurde die Tetrahydro-isochinolin-base abgeschieden und durch Erhitzen mit 12 cm³ Ameisensäure und 10 cm³ Formaldehydlösung am Stickstoff methyliert. Das in üblicher Weise isolierte 2-Methyl-4,4'-spiro-[1'-methyl-piperidino]-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (XXIVa) bildete ein dünnflüssiges Öl vom Sdp. 0,07/142—146°. Mit alkoholischer Salzsäure entstand daraus das Hydrochlorid vom etwas unscharfen Smp. 228—233° (aus Methanol).

$C_{16}H_{26}ON_2Cl_2$	Ber. Cl 21,28	Gef. Cl 21,35%
------------------------	---------------	----------------

Durch Kochen mit Bromwasserstoff entstand das Dihydrobromid des 2-Methyl-4,4'-spiro-[1'-methyl-piperidino]-6-oxy-1, 2, 3, 4-tetrahydro-isochinolins (XXIVb). Es ist leicht löslich in Wasser, unlöslich in Alkohol und Methanol und zersetzt sich oberhalb 230°.

$C_{15}H_{24}ON_2Br_2$	Ber. C 44,13	H 5,93	N 6,86	Br 39,16%
	Gef. ,, 44,08	,, 5,95	,, 6,99	,, 39,17%

9. Aufspaltung des Piperidinringes von IXc.

28 g 1,1-Dimethyl-4-m-methoxyphenyl-4-cyan-piperidinium-chlorid (IXc) (1/10 Mol.) gingen auf Zusatz von 2,3 g Natrium (1/10 Mol.) in 100 cm³ Methanol bei leichtem Erwärmen unter Abscheidung von Kochsalz in Lösung. Nach dem Erkalten wurde abfiltriert und das Filtrat verdampft. Das erhaltene Öl löste man in Äther, wusch mit Wasser und verdampfte. Der Rückstand, das Dimethylaminoäthyl-vinyl-m-methoxybenzylecyanid (XXV), destillierte unter 11 mm bei 180—181°.

$C_{15}H_{20}ON_2$	Ber. C 73,73	H 8,25	N 11,47%
	Gef. ,, 73,69	,, 8,08	,, 11,47%

Zur Bestätigung der Konstitution wurde die Substanz mit Nickel und Wasserstoff zum Dimethylaminoäthyl-äthyl-m-methoxybenzylecyanid (XXVIa) hydriert, das ein Hydrochlorid vom Smp. 180—182° lieferte. Eine identische Verbindung erhielten wir aus Dimethylaminoäthyl-m-methoxybenzylecyanid (VIe), Bromäthyl und Natriumamid. Beide Hydrochloride gaben durch Entmethylierung mit Bromwasserstoff und Alkalischmachen mit Ammoniak das Dimethylaminoäthyl-äthyl-m-methoxybenzylecyanid XXVIb vom Smp. 127—128°.

10. Darstellung von 4-o-Oxyphenyl-piperidin-4-alkylketonen über die Lactonstufe.

a) 1-Methyl-4-o-oxyphenyl-piperidin-4-carbonsäurelacton (XXVIIa)¹⁾, 49 g 1-Methyl-4-o-methoxyphenyl-4-cyan-piperidin (Xb) vom Smp. 99—100° wurden mit 200 cm³ 10-n. Bromwasserstoff 6 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach dem Erkalten saugte man die Krystalle des Lactonhydrobromides ab und löste sie nochmals aus wenig Wasser um. Durch Konzentrieren der Mutterlauge liessen sich weitere Mengen gewinnen. Ausbeute etwa 80% d. Th.

$C_{13}H_{16}O_2NBr$	Ber. Br 26,80	Gef. Br 26,65%
----------------------	---------------	----------------

¹⁾ Bergel und Mitarbeiter, loc. cit.

Aus der wässrigen Lösung des Hydrobromides fällte Pottasche die sehr leicht verseifbare Lactonbase aus. Sie destillierte bei 103°/0,06 mm. Mit Natronlauge fiel ebenfalls die Lactonbase aus, ging aber rasch wieder in Lösung. Beim Ansäuern mit Eisessig erhielt man die 1-Methyl-4-o-oxyphenyl-piperidin-4-carbonsäure (XVIIIa) als schwerlösliches Krystallpulver vom Smp. 222—224°.

$C_{13}H_{17}O_3N$	Ber. C 66,34	H 7,29	N 5,96%
	Gef. ,, 66,45	„ 7,13	„ 6,26%

Wurde die Säure oder das Lacton in Alkohol unter Einleiten von Salzsäure gekocht, so konnte nur das Lactonhydrochlorid isoliert werden. Beim Behandeln der freien Säure mit einem grossen Überschuss von Diazomethan entstand lediglich eine kleine Menge Lacton, während die Hauptmenge der Säure unverändert blieb.

b) Umsetzung des Lactons mit metallorganischen Verbindungen.

Methylketon XXXa. Da das freie Lacton nur unter Verlusten zu isolieren ist, empfiehlt es sich, direkt vom Hydrobromid auszugehen, wobei aber 2 Mol. der metallorganischen Verbindung anzuwenden sind.

7,2 g Magnesium wurden unter 200 cm³ abs. Äther mit Methylbromid umgesetzt. Nach Kühlung mit Eis trug man 29,8 g fein pulverisiertes Lactonhydrobromid ein, rührte noch ½ Stunde kalt, dann 10 Minuten unter Sieden und versetzte mit Eis, bis sich der Äther abschied. Er konnte leicht abgossen werden und hinterliess nach dem Verdampfen sozusagen nichts. Der Magnesiumschlamm wurde mit Bromwasserstoffsäure angesäuert, die entstandene Krystallmasse abgeseigt, an der Luft getrocknet und aus Alkohol umkrystallisiert. Es wurde so in einer Ausbeute von 82% d. Th. das Hydrobromid des 1-Methyl-4-o-oxyphenyl-piperidin-4-methylketons (XXXa) erhalten. Es schmolz unscharf bei 190—200°, nachdem es schon bei 180° sinterte.

$C_{14}H_{20}O_2NBr$	Ber. Br 25,42	Gef. Br 25,38%
----------------------	---------------	----------------

Aus der Hydrobromidlösung fällte Ammoniak die freie Base. Diese schmolz bei 154,5—156° (aus Essigester), manchmal aber auch schon völlig oder teilweise bei 128—129,5°, wurde dann wieder fest, um bei 154,5—156° erneut zu schmelzen.

$C_{14}H_{19}O_2N$	Ber. C 72,07	H 8,21	N 6,00%
	Gef. ,, 72,16	„ 8,17	„ 6,19%

n-Butylketon XXXb. Statt mit Methylmagnesiumbromid wurde das Lactonbromhydrat auch mit n-Butyllithium umgesetzt. Es entstand dabei das 1-Methyl-4-o-oxyphenyl-piperidin-4-n-butylketon. Die Base liess sich nicht und das Hydrochlorid nur schwierig krystallisieren. Smp. des letzteren etwas unscharf 171—176° (aus Essigester-Äther).

$C_{17}H_{26}O_2NCl$	Ber. C 65,47	H 8,40	N 4,49	Cl 11,37%
	Gef. ,, 65,45	„ 8,55	„ 4,69	„ 11,2%

c) 1-Methyl-4-o, m-dioxyphenyl-piperidin-4-carbonsäurelacton (XXVIIb). 1-Methyl-4-o, m-dimethoxyphenyl-4-cyan-piperidin (Xd) wurde mit der 5fachen Menge 10-n. Bromwasserstoff 6 Stunden am Rückfluss gekocht, das nach dem Erkalten auskrystallisierte Hydrobromid abgeseigt und aus Wasser umgelöst. Smp. 265° u. Zers.

Säure ¹⁾	$C_{13}H_{18}O_4NBr$	Ber. C 47,00	H 5,46	N 4,22	Br 24,06%
Lacton	$C_{13}H_{16}O_3NBr$	„ „ 49,69	„ 5,13	„ 4,46	„ 25,44%
		Gef. ,, 49,65	„ 5,11	„ 4,39	„ 25,54%

11. Überführung des Oxymethylketons XXXa in das Cumarin XVIIc.

Das Oxymethylketon XXXa konnte als Base mit Nickel in Alkohol bei 90—100° und 25 atm. Wasserstoff oder als Hydrobromid in Eisessig mit Platinoyd bei 60—70° nur sehr langsam zum 1-Methyl-4-o-oxyphenyl-piperidin-4-methylcarbinol (XVIIc) reduziert werden. Es schmolz bei 203—205,5° (aus Alkohol).

¹⁾ J. A. Barltrop, Soc. 1946, 958.

$C_{14}H_{21}O_2N$	Ber. C 71,45	H 9,00	N 5,95%
	Gef. „ 71,53	„ 8,76	„ 6,12%

Durch Kochen mit Bromwasserstoff entstand aus XVIc in ca. 50-proz. Ausbeute das von *Bergel* beschriebene 2-Methyl-3,4'-spiro-[1'-methyl-piperidino]-cumaran (XVIIc). Die Base destillierte unter 0,1 mm bei 95–96°. Das Hydrochlorid zeigte einen unscharfen Smp. von etwa 115–135° (aus Essigester).

$C_{14}H_{20}ON$	Ber. Cl 14,0	Gef. Cl 13,8%
------------------	--------------	---------------

Die Analysen wurden unter der Leitung von Herrn Dr. *H. Gysel* in unserem mikroanalytischen Laboratorium ausgeführt.

Zusammenfassung.

Ausgehend von Benzylcyaniden wird eine neue Synthese von 4-substituierten 4-Phenyl-piperidinen beschrieben, die im wesentlichen auf dem stufenweisen Aufbau des Piperidinringes und der grossen Reaktionsfähigkeit der als Zwischenprodukte erhaltenen 4-Phenyl-4-cyan-piperidiniumsalze beruht. Letztere folgt aus den ungewöhnlich milden Bedingungen, unter denen sich folgende Reaktionen durchführen liessen:

- a) Verseifung der Cyangruppe zum Betain.
- b) Vergrignardung der Cyan- zur Alkylketogruppe.
- c) Reduktion der Cyan- zur primären Aminogruppe.
- d) Öffnung des Piperidinringes.

Nach a) gewonnene Betaine liessen sich in Ester umlagern. Gemäss b) erhaltene Piperidinium-4-alkylketone gaben durch Halogenalkyl- oder Benzylabspaltung Piperidin-4-alkylketone.

Ausgehend vom *o*-Methoxy- oder *o,m*-Dimethoxybenzyleyanid wurden Lactone und Cumarane hergestellt. Die Lactone konnten ihrerseits durch metallorganische Verbindungen in 4-*o*-Oxyphenyl-piperidin-4-alkylketone übergeführt werden.

Aus 1-Methyl-4-*m*-methoxyphenyl-4-aminomethyl-piperidin wurden durch Ringschluss neuartige Verbindungen mit spirocyclischem Benzo-dipiperidin-Ringsystem erhalten.

1-Methyl-4-*m*-oxyphenyl-piperidin-4-äthylketon übertrifft das Morphin in seiner analgetischen Wirkung.

Wissenschaftliche Laboratorien der *CIBA Aktiengesellschaft*, Basel,
Pharmazeutische Abteilung.