

Des essais de préparation de 1'-hydroxy-2-diméthoxy-4,4'-diquinone (II) n'ont permis d'obtenir que le produit de transposition correspondant XXVIII, en raison de la facilité de réarrangement de cette diquinone.

Une interprétation théorique de ces transpositions a été proposée.

Lausanne, Laboratoire de Chimie organique de l'Université.

Genève, Laboratoires de Chimie biologique et organique spéciale de l'Université.

190. Synthese und pharmakologische Wirkung einiger Benzol-4-sulfonsäure-piperidide

von J. Büchi, A. Aebi, Th. Kuhn und E. Eichenberger.

(7. VII. 56.)

A. Einleitung.

Während Jahren wurden erfolglose Versuche unternommen, aus der Morphin-Molekel (I) eine für die analgetische Wirkung wichtige pharmakodynamische Gruppe herauszuschälen; erst nach der Entdeckung der analgetischen Eigenschaften des Dolantins (II) wurde man auf diese Gruppierung aufmerksam. Das von *Eisleb*¹⁾²⁾ beschriebene 1-Methyl-4-phenylpiperidin (VII), das praktisch keine schmerzstillende Wirkung zeigt, wird von *Schaumann*³⁾ als Träger der analgetischen Wirkung oder als sog. „analgiphore“ Gruppe bezeichnet. Auch bei den in der Weiterentwicklung geschaffenen, analgetisch wirksamen Amidon-Verbindungen (III), Ketobemidonen (IV), Benzhydrylsulfonen (V) und Phenylpiperidin-alkylsulfonen (VI) wird diese Gruppierung bei entsprechender Schreibweise sichtbar. Bei den Verbindungstypen III und V, die zur Klasse der basischen Diphenylalkane gehören, wird nach *Bergel*⁴⁾ die Beweglichkeit der offenen basischen Seitenkette durch den zweiten Benzolring so stark eingeschränkt, dass diese Seitenkette funktionell dem Piperidinring gleichzustellen ist. In der Folge haben *Büchi & Prost*⁵⁾ durch die Einführung des N-Tosyl-Restes an Stelle der N-Methyl-Gruppe bei den Phenylpiperidin-alkylsulfonen (VI) Verbindungen synthetisiert, denen auch analgetische Wirkung zukommt. Durch die vorliegende Arbeit versuchten wir abzuklären, ob bei diesem Verbindungstypus die

1) *O. Eisleb*, Ber. deutsch. chem. Ges. **74**, 1433 (1941).

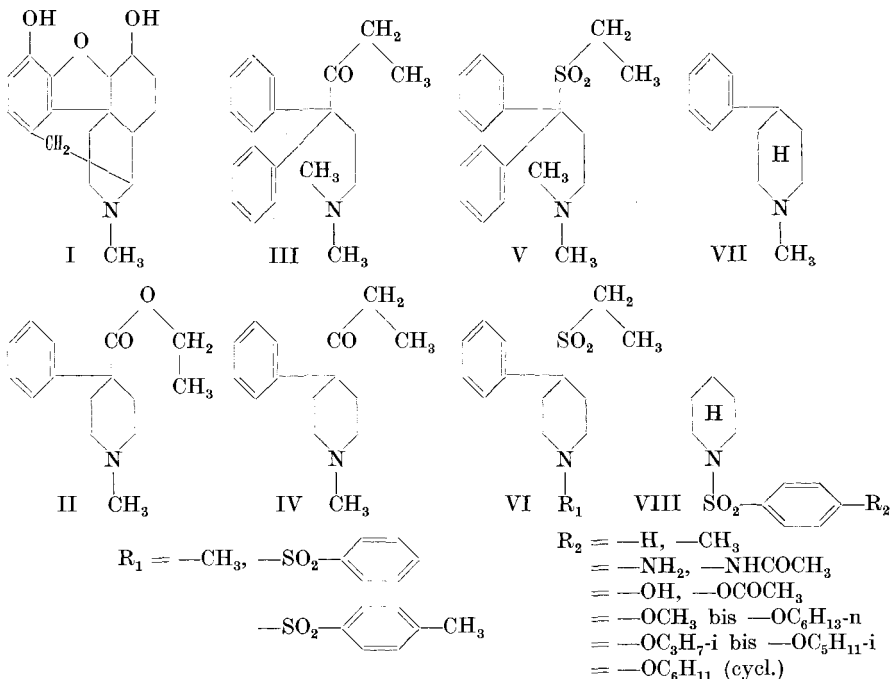
2) *O. Eisleb*, Medizin und Chemie **4**, 213 (1942).

3) *O. Schaumann*, Die Pharmazie **4**, 364 (1949).

4) *F. Bergel*, Chemistry and Ind. **1949**, 407.

5) *J. Büchi, M. Prost, E. Eichenberger & R. Lieberherr*, Helv. **36**, 819 (1953).

Phenyl-Gruppe in 4-Stellung und das quaternäre Kohlenstoffatom zur Erzielung der Analgesie unbedingt erforderlich sind; ferner wollten wir den Einfluss der Substituenten in 1-Stellung des Benzol-Kernes studieren. Zu diesem Zweck stellten wir eine Reihe 1-substituierter Benzol-4-sulfonsäure-piperidide (VIII) her.



B. Synthese der Benzol-4-sulfonsäure-piperidide.

a) 1-Alkoxy-benzol-4-sulfochloride: Zur Darstellung des 1-Methoxy- und 1-Äthoxy-benzol-4-sulfochlorides wählten wir der leichten Zugänglichkeit der Ausgangsmaterialien wegen die von *Morgan & Cretcher*⁶⁾ verbesserte Chlorsulfonierung von Anisol bzw. Phenetol bei tiefgehaltener Temperatur. Zur Synthese der höheren Homologen verwendeten wir als Ausgangsmaterialien nach *Carr*⁷⁾ p-phenol-sulfonsaures Natrium und Alkylbromid. Die 1-alkoxy-benzol-4-sulfonsauren Natriumsalze werden anschliessend mit Phosphorpentachlorid in die Sulfochloride übergeführt. Die Methode von *Morgan & Cretcher*⁶⁾ gab bei den höheren Homologen jedoch keine befriedigenden Resultate; bei der Aufarbeitung beobachteten wir starke Emulsionsbildung und die Ausbeute an Sulfochloriden war sehr schlecht.

b) 1-Cyclohexyloxy-benzol-4-sulfochlorid: Die Darstellung dieser Verbindung gelang uns nicht nach der Methode von *Carr*⁷⁾.

⁶⁾ *M. S. Morgan & L. H. Cretcher, J. Amer. chem. Soc.* **70**, 375 (1948).

⁷⁾ *M. H. Carr & H. P. Brown, J. Amer. chem. Soc.* **69**, 1170 (1947).

Auch ausgehend vom Di-Natrium-Salz der p-Phenolsulfonsäure und Bromcyclohexan unter energischeren Bedingungen im Bombenrohr gelangten wir nicht zum gewünschten Resultat. Wir führen das Scheitern der Versuche einerseits auf sterische Hinderung beim Cyclohexylbromid, anderseits auf die elektronenziehenden Eigenschaften der Sulfonsäure-Gruppe in p-Stellung zurück, die eine „Positivierung“ des Sauerstoffs der OH-Gruppe zur Folge haben.

Wir schlugen folgenden Syntheseweg ein: Durch Acetylierung von 4-Amino-phenol nach *Fourneau*⁸⁾ gewannen wir 4-Acetylamino-phenol, welches wir nach der Methode von *Böniger*⁹⁾ mit Bromcyclohexan in Natriumalkoholat zum 4-Acetylamino-phenyl-cyclohexyläther kondensierten. Dieser wurde in wässrig-alkoholischer Kalilauge desacetyliert und ergab 4-Amino-phenyl-cyclohexyläther. Die Amino-Verbindung wurde diazotiert und nach dem Verfahren von *Leuckart*¹⁰⁾ und *van Hove*¹¹⁾ zum 1-Cyclohexyloxy-benzol-4-xanthogensäure-äthylester umgesetzt. Diesen verseiften wir alkalisch zu 1-Cyclohexyloxy-4-mercapto-benzol, welches wir mittels 30-proz. Wasserstoff-superoxyd in Eisessig zur Sulfonsäure oxydierten, das mit alkoholischer Kalilauge neutralisiert und mit Hilfe von Phosphorpentachlorid in üblicher Weise in das Sulfochlorid übergeführt wurde.

c) Umsetzung zu den Sulfonamiden: Zur Identifizierung der isolierten Sulfochloride wurden diese nach *Hanby & Rydon*¹²⁾ mit konzentriertem Ammoniak bei ca. 40° in die Sulfonamide übergeführt.

d) Umsetzung zu den Piperididen: Da die Sulfochloride in Wasser nur sehr langsam hydrolysiert werden, konnte die Umsetzung in die Piperidide in wässriger Piperidinlösung durch 30–45 Min. langes Kochen ausgeführt werden.

e) Darstellung der in der Literatur beschriebenen Verbindungen: 1-Acetoxy- und 1-Hydroxy-benzol-4-sulfonsäure-piperidid wurden nach *Anschütz & Molineus*¹³⁾ dargestellt. Unser Sulfochlorid zeigte einen Sdp. 168–169°/12 mm, während *Anschütz & Molineus*¹³⁾ den Sdp. 148°/12 mm ermittelten. Dagegen fanden wir einen identischen Schmelzpunkt. Wir gewannen die Piperidide aus den Sulfochloriden nach einer modifizierten Methode, indem wir die Acetoxy-Verbindung, die nach der Kondensation von 1-Acetoxy-benzol-4-sulfochlorid und Piperidin als zähflüssige Masse anfiel, nach Entfernung des Äthers in alkoholischer Ätznatronlösung verseiften und so die Hydroxy-Verbindung isolierten, deren Schmelzpunkt sich mit dem

⁸⁾ *E. Fourneau*, Heilmittel der org. Chemie und ihre Herstellung, Braunschweig 1927, p. 237.

⁹⁾ *H. Böniger*, Diss. ETH. Zürich, 1950, p. 63; *Helv.* **34**, 282 (1951).

¹⁰⁾ *R. Leuckart*, *J. prakt. Chem.* **41**, 184 (1890).

¹¹⁾ *Th. van Hove*, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **37**, 88 (1928).

¹²⁾ *W. E. Hanby & H. N. Rydon*, *J. chem. Soc.* **1946**, 865.

¹³⁾ *R. Anschütz & E. Molineus*, *Liebigs Ann. Chem.* **415**, 55 (1918).

von *Anschütz & Molineus*¹³⁾ angegebenen als identisch erwies. Durch Acetylierung der Hydroxy-Verbindung mit Essigsäureanhydrid erhielten wir die Acetoxy-Verbindung mit stimmenden Analysenergebnissen, aber grosser Schmelzpunktsdifferenz gegenüber *Anschütz & Molineus*¹³⁾.

Benzol- und Toluol-4-sulfonsäure-piperidid stellten wir nach *Franchimont*¹⁴⁾ dar, während wir zur Gewinnung von 1-Acetylamino- und 1-Amino-benzol-4-sulfonsäure-piperidid nach *Bellavita*¹⁵⁾ verfahren.

Experimenteller Teil.

Die Smp. sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert. Die Analysen wurden von Herrn Dr. *A. Lehner* im Mikrolabor der *Dr. A. Wander AG.*, Bern, ausgeführt, wofür wir ihm an dieser Stelle bestens danken.

1-Methoxy-benzol-4-sulfochlorid: In einem Dreihalskolben von 350 cm³ Inhalt wurden 30 g über Natrium getrocknetes und destilliertes Anisol in 120 cm³ absolutem Chloroform gelöst und mit einer Eis-Kochsalz-Mischung auf -8° abgekühlt. Unter ständigem Rühren fügten wir tropfenweise 65 g (2 Äqu.) im Chlorwasserstoff-Strom destillierte Chlorsulfonsäure dermassen zu, dass die Innentemperatur 0° nicht überstieg. Die Operation dauerte zirka 20 Min., worauf das Eisbad entfernt und die Mischung auf Zimmertemperatur gebracht wurde. Nach weiterem 30 Min. langem Rühren wurde auf gebrochenes Eis gegossen und das Reaktionsgemisch mit 150 cm³ Chloroform in einen Scheidetrichter gebracht. Hierauf trennten wir die Chloroformschicht ab, wuschen dreimal mit Eiswasser, trockneten über wasserfreiem Natriumsulfat, filtrierten und trockneten nochmals über Sikkon. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand im Wurstkolben im Hochvakuum destilliert. 31 g (54%) farbloses Destillat vom Sdp. 97—99°/0,05 mm. Smp. 41—42°.

Nach dieser Methode stellten wir auch 1-Äthoxy-benzol-4-sulfochlorid her (Sdp. 121—122°/0,05 mm, Smp. 36,5—37°, Ausbeute 45%).

1-n-Propoxy-benzol-4-sulfonsaures Natrium: In einem Schliffkolben von 500 cm³ lösten wir in der Wärme 60 g p-phenolsulfonsaures Natrium in 100 cm³ 15-proz. Natronlauge und fügten 40 g n-Propylbromid in 50 cm³ Äthanol zu. Wir hielten das Reaktionsgemisch 20 Std. im Sieden. Die alkylierte Verbindung schied sich teilweise schon in der Wärme aus. Der Kristallkuchen wurde nach dem Erkalten abgenutscht, mit Eiswasser, dann mit Äther gewaschen und bei 100° im Trockenschrank getrocknet: 44 g (72%) Rohprodukt.

1-n-Propoxy-benzol-4-sulfochlorid: In einem 100 cm³-Rundkolben mischten wir 23,8 g 1-n-propoxy-benzol-4-sulfonsaures Natrium (1/10 Mol) mit 21 g Phosphor-pentachlorid (1/10 Mol), erhitzen den durch die Wärmebildung verflüssigten Kolbeninhalt noch 45 Min. auf dem Wasserbad und gossen dann vorsichtig auf gebrochenes Eis. Hierauf lösten wir die honigartige Masse in 150 cm³ Chloroform, wuschen dreimal mit Eiswasser, trockneten den Auszug über wasserfreiem Natriumsulfat und entfernten das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wurde im Wurstkolben im Hochvakuum destilliert. Sdp. 115—118°/0,09 mm. Ausbeute 15,4 g (66%) farbloses Öl.

Die übrigen 1-Alkoxy-benzol-4-sulfochloride erhielten wir in analoger Weise (s. Tab. 1).

4-Acetamino-phenyl-cyclohexyläther: In einem Dreihalskolben von 2 l trugen wir nach Einleiten von Stickstoff 240 g rohes 4-Acetylamino-phenol in eine Lösung von 44 g Natrium in 880 g abs. Alkohol ein. Nachdem sich das Phenol vollständig gelöst hatte, fügten wir nach und nach 320 g Bromcyclohexan zu, liessen unter ständigem Rühren eine Std. bei 40° stehen und erhitzen dann 14 Std. zum Sieden. Das ausgeschiedene Natriumbromid wurde heiss abgenutscht, mit heissem abs. Alkohol mehr-

¹⁴⁾ *A. P. N. Franchimont*, Rec. trav. chim. Pays-Bas, **15**, 72 (1896).

¹⁵⁾ *V. Bellavita*, Ricerca sci. **13**, 226 (1942); Chem. Abstr. **38**, 339 (1944).

mals gewaschen und das Filtrat durch Destillation auf $\frac{1}{3}$ eingengt. Den Rest des Alkohols entfernten wir im Vakuum, suspendierten den Rückstand in Äther und wuschen mehrmals mit Wasser, um 4-Acetyl-aminophenol-Natrium zu entfernen. Die Substanz wurde nach Entfernung des Äthers bei 80° im Trockenschrank getrocknet. Ausbeute 100 g (27%) Rohprodukt. Zur Analyse kristallisierten wir aus Äther-Petroläther um, Smp. 156–157° (*Bowden & Green*¹⁶⁾: Smp. 155°).

$C_{14}H_{19}O_2N$ Ber. C 72,07 H 8,21 N 6,00%
(233,300) Gef. ,, 72,02 ,, 8,21 ,, 5,92%

4-Amino-phenyl-cyclohexyläther: In einem Schlickkolben von 1 l lösten wir 150 g Ätzkali in 200 cm³ Wasser und fügten 75 g 4-Acetylamino-phenyl-cyclohexyläther zu. Wir versetzten mit soviel Alkohol, dass in der Hitze vollständige Lösung eintrat, und kochten 5 Std. unter Rückfluss. Dann entfernten wir den Alkohol weitgehend, verdünnten mit Wasser und ätherten aus. Die ätherische Lösung wurde über Natriumsulfat getrocknet und nach Entfernung des Lösungsmittels im Hochvakuum destilliert. Ausbeute 24 g (39%). Sdp. 131–133°/0,2 mm (*Bowden & Green*¹⁶⁾: Sdp. 128°/0,2 mm.

1-Cyclohexyloxy-benzol-4-xanthogensäure-äthylester: Es wurden 24 g 4-Aminophenyl-cyclohexyläther in 60 cm³ 20-proz. Salzsäure gelöst und dazu bei 0–4° eine Lösung von 9 g Natriumnitrit in 25 cm³ Wasser getropft. Die gebildete Diazoniumlösung wurde langsam zu einer auf 70° erwärmten Lösung von 24 g Kaliumxanthogenat in 30 cm³ Wasser gegeben. Es bildete sich ein gelbes Zwischenprodukt, welches sich unter Stickstoffentwicklung rasch zersetzte und ein rotes Öl hinterliess. Nachdem die Diazoniumlösung zugefügt war, steigerten wir die Temp. langsam und hielten sie 20 Min. zwischen 85–90°. Nach dem Erkalten dekantierten wir die wässrige Schicht ab und zogen sie mit Äther aus. Öl und ätherischer Auszug wurden vereinigt, dreimal mit 2-n. Natronlauge geschüttelt und anschliessend neutral gewaschen. Hierauf trockneten wir die ätherische Lösung über Calciumchlorid und entfernten den Äther auf dem Wasserbad. Ausbeute: 28 g (76%) Rohprodukt.

Tabelle 1.

Neue 1-substituierte Benzol-4-sulfochloride.

$R-C_6H_4-SO_2Cl$ R = ,	Smp. °C	Sdp./mm Druck	Ausbeute in %
n-C ₃ H ₇ O— . . .	flüssig	115–118/0,09	66
n-C ₄ H ₉ O— . . .	flüssig	118–121/0,03	66
n-C ₅ H ₁₁ O— . . .	flüssig	128–130/0,04	65
n-C ₆ H ₁₃ O— . . .	flüssig	135–136/0,01	61
C ₆ H ₁₁ O— (cycl.) .	62–63	141–143/0,5	14
i-C ₃ H ₇ O— . . .	flüssig	112–113/0,01	63
i-C ₄ H ₉ O— . . .	flüssig	125–126/0,02	71
i-C ₅ H ₁₁ O— . . .	flüssig	131–133/0,04	54

1-Cyclohexyloxy-benzol-4-sulfochlorid: In die siedende Lösung von 23 g Xanthogensäureester in 250 cm³ Äthanol trugen wir 15 g Ätzkali ein und kochten 12 Std. am Rückfluss. Nach Entfernung des Alkohols im Vakuum wurde der Rückstand in wenig Wasser aufgenommen, mit 50-proz. Schwefelsäure bis Kongorot angesäuert, das abgesetzene Öl mit Äther extrahiert und der Äther nach Trocknung über Natriumsulfat verjagt. Den Rückstand lösten wir in 60 cm³ Eisessig und versetzten ihn bei 70° unter kräftigem Rühren tropfenweise mit 60 g 30-proz. Wasserstoffsperoxyd. Da die Reaktion zu Beginn exotherm verlief, mussten wir zeitweilig kühlen, um die Temp. im Bereich von 80–85° zu halten. Es wurde noch 30 Min. bei dieser Temp. belassen, dann der Eisessig unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand in Alkohol aufgenommen.

¹⁶⁾ K. Bowden & R. N. Green, J. chem. Soc. 1954, 1795.

Wir neutralisierten hierauf die Lösung mit alkoholischer Ätzkalilösung, dampften im Vakuum ein und trockneten den Rückstand bei 100°. Die erhaltenen 9,5 g rohes 1-cyclohexyloxybenzol-4-sulfonsaures Kalium wurden mit 8 g Phosphorpentachlorid versetzt. Nach der ersten heftigen Reaktion wurde noch 30 Min. auf dem Wasserbad erhitzt und dann vorsichtig auf gebrochenes Eis gegossen. Wir zogen das Sulfochlorid mit Chloroform aus, wuschen dreimal mit Eiswasser und trockneten über Natriumsulfat. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand in einem Wurstkolben im Hochvakuum destilliert: 3 g (14% bezogen auf den Xanthogensäure-äthylester) farbloses Destillat vom Sdp. 141—143°/0,5 mm, Smp. nach Umkristallisation aus Aceton-Ligroin 62—63°.

Überführung in die Sulfonamide: Zur Identifizierung der destillierten Sulfochloride behandelten wir je eine kleine Probe nach der Vorschrift von *Hanby & Rydon*¹²⁾ unter Rühren mit einem Überschuss an 25-proz. Ammoniak bei 40°. Nach Stehen über Nacht bei Zimmertemp. wurden die Niederschläge abgenutscht und mehrmals mit Wasser gewaschen. Wir kristallisierten die Proben mit Ausnahme des 1-Cylohexyloxybenzol-4-sulfonamids aus Alkohol-Wasser oder Aceton-Wasser um.

Neben den p-Methoxy- (Smp. 110—111°), p-Äthoxy- (Smp. 150—152°), p-Propoxy- (Smp. 121—122°), p-Butoxy- (Smp. 110—111°), p-Pentyloxy- (Smp. 97—99°) und p-Hexyloxy- (Smp. 102—103°) Derivaten wurden noch die in Tab. 2 aufgeführten neuen Sulfonamide dargestellt.

Tabelle 2.

Neue 1-substituierte Benzol-4-sulfonamide.

R—C ₆ H ₄ —SO ₂ NH ₂ R =	Smp. °C	Analysen			
		berechnet		gefunden	
		C%	H%	C%	H%
C ₆ H ₁₁ O— (cycl.)	163—164	56,46	6,71	56,80	6,76
i-C ₃ H ₇ O—	126—127	50,23	6,09	50,41	6,13
i-C ₄ H ₉ O—	103—103,5	52,39	6,60	52,60	6,55
i-C ₅ H ₁₁ O—	77,5—78	54,31	7,04	54,38	7,22

Tabelle 3.

Neue 1-substituierte Benzol-4-sulfonsäure-piperidide.

R—C ₆ H ₄ —SO ₂ —NC ₅ H ₁₀ R =	Smp. °C	Analysen				Ausbeute in %
		berechnet		gefunden		
		C %	H %	C %	H %	
CH ₃ O—	113—114	56,44	6,71	56,40	6,55	55
C ₂ H ₅ O—	112—113	57,96	7,11	57,99	7,24	61
n-C ₃ H ₇ O—	89— 90	59,33	7,47	59,68	7,32	75
n-C ₄ H ₉ O—	94,5— 95	60,57	7,79	60,84	7,68	70
n-C ₅ H ₁₁ O—	66— 67	61,70	8,09	61,89	7,94	66
n-C ₆ H ₁₃ O—	100—101	62,73	8,36	62,79	8,32	80
C ₆ H ₁₁ O— (cycl.)	88— 89	63,14	7,79	63,17	7,94	62
i-C ₃ H ₇ O—	90— 90,5	59,33	7,47	59,43	7,56	75
i-C ₄ H ₉ O—	122—123	60,57	7,79	60,68	7,78	70
i-C ₅ H ₁₁ O—	72,5— 73	61,70	8,09	61,59	8,25	71

1-Methoxy-benzol-4-sulfonsäure-piperidid: In einem Rundkolben von 100 cm³ mit Rückflusskühler lösten wir 6,4 g reines Piperidin (2 Äqu.) in 50 cm³ Wasser und fügten 7,9 g 1-Methoxybenzol-4-sulfochlorid zu. Nach 30 Min. Sieden liess man erkalten, verdünnte mit Wasser und zog mit Äther aus. Die ätherische Lösung wurde je zweimal mit verdünnter Salzsäure und verdünnter Natronlauge geschüttelt, neutral gewaschen, dann über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und der Äther abdestilliert. Wir isolierten 5,4 g (55%) und kristallisierten aus Alkohol-Wasser zur Analyse um. Smp. 113 bis 114°.

Die übrigen Piperidide stellten wir analog her. Die noch nicht beschriebenen Piperidide figurieren in Tab. 3.

C. Resultate der pharmakologischen Untersuchungen.

Die pharmakologische Vorprüfung der von uns hergestellten Verbindungen wurde durch Herrn Dr. E. Eichenberger im Forschungsinstitut der Dr. A. Wander AG. in Bern durchgeführt. Für die Freigabe der Prüfungsergebnisse und die freundliche Erlaubnis zur Veröffentlichung der Resultate danken wir bestens.

1. Analgetische Wirkung. *Methode:* Die Prüfung auf analgetische Wirkung geschah am Kaninchenzahn nach der von *Fleisch & Dolivo*¹⁷⁾ beschriebenen, etwas modifizierten Methode. Die Bohrlöcher der Schneidezähne wurden mit Amalgamplomben ausgefüllt, an die erst die Elektroden angelegt wurden. Ferner wurde nicht die Reizspannung, sondern die Stromstärke gemessen, welche für Leerversuche im Durchschnitt zwischen 0,1—0,2 MA betrug.

Auswertung: Die Beurteilung erfolgte durch Vergleich mit der Wirkung von 100 mg/kg Pyramidon *p. o.*, das gewöhnlich einen Reaktionsanstieg auf 150—200% verursacht. Diese Wirkung wird mit ++, eine stärkere Wirkung (Verlängerung der Reaktionszeit > 200%) mit +++ und eine schwächere Wirkung (Verlängerung der Reaktionszeit < 150%) mit + bezeichnet.

2. Toxizität: Die Ermittlung der DL/50 geschah nach oraler Verabreichung der Substanz an Mäuse. Der Wert wurde mit Pyramidon verglichen, dessen DL/50 430 mg/kg beträgt. Die Bestimmung der Toxizität erfolgte nur am aktivsten Präparat unserer Versuchsreihe, dem 1-Methoxy-benzol-4-sulfonsäure-piperidid. Es wurde ein Wert von 2000 mg/kg gefunden.

Tabelle 4.

Analgetische Wirkung
der 1-substituierten Benzol-4-sulfonsäure-piperidide.

R—C ₆ H ₄ —SO ₂ —NC ₅ H ₁₀ R =	Analgesie 100 mg/kg Versuch		R—C ₆ H ₄ —SO ₂ —NC ₅ H ₁₀ R =	Analgesie 100 mg/kg Versuch	
	1	2		1	2
Pyramidon	+	+	n-C ₃ H ₇ O—	+	+
H—	—	+	n-C ₄ H ₉ O—	—	—
CH ₃ —	—	—	n-C ₅ H ₁₁ O—	—	—
H ₂ N—	—	—	n-C ₆ H ₁₃ O—	—	—
CH ₃ COHN—	+	—	C ₆ H ₁₁ (cycl.) O—	—	—
HO—	—	++	i-C ₃ H ₇ O—	—	—
CH ₃ COO—	—	(+)	i-C ₄ H ₉ O—	—	—
CH ₃ O—	++	++	i-C ₅ H ₁₁ O—	++	++
C ₂ H ₅ O—	—	—			

¹⁷⁾ *Fleisch & Dolivo*, Helv. physiol. pharmacol. Acta **11**, 305 (1953).

Diskussion der pharmakologischen Untersuchungsergebnisse. Von den hergestellten Benzol-4-sulfonsäure-piperididen übt kein Präparat eine stärkere analgetische Wirkung aus als Pyramidon. Die drei wirksamsten Produkte sind die 1-Methoxy-, die 1-n-Propoxy- und die 1-Isoamyloxy-Verbindung. Alle drei sind ungefähr gleich stark wirksam wie Pyramidon, wobei die beiden letzteren eine grosse Latenz aufweisen. Die 1-Methoxy-Verbindung zeigt aber eine 4–5mal geringere Toxizität als Pyramidon.

Zusammenfassung.

Es wurden 16 1-substituierte Benzol-4-sulfonsäure-piperidide hergestellt, von denen drei, die Methoxy-, n-Propoxy- und Isoamyloxy-Verbindung, eine analgetische Wirkung aufweisen. Die Methoxy-Verbindung ist ungefähr gleich stark analgetisch wie Pyramidon, aber 4–5mal weniger toxisch. Unsere Erfahrungen bestätigen, dass der Piperidinring in 4-Stellung nicht mit einer Phenylgruppe substituiert sein muss, um eine analgetische Wirkung herbeizuführen. Ausserdem beschreiben wir verschiedene Derivate ohne basische Stickstoffgruppe, welche trotzdem gute analgetische Eigenschaften besitzen.

Pharmazeutisches Institut
der Eidg. Techn. Hochschule Zürich.

191. Über das Mahlen von Quarzpulvern in Gegenwart organischer Verbindungen

von H. Deuel und R. Gentili.

(27. VII. 56.)

Über die chemische Konstitution von Silikatoberflächen ist wenig Gesichertes bekannt. Mit Hilfe verschiedenster Methoden hat man festgestellt, dass Quarzoberflächen stark gestörte Struktur besitzen¹). Die Oberflächen scheinen meist reich an Silanolgruppen ($\equiv \text{SiOH}$) zu sein. Aus sterischen Gründen kommt es nicht zu einer Kondensation der Silanol- zu Siloxangruppen. An Quarzoberflächen können Kationen ausgetauscht und polare Molekeln adsorbiert werden²). Die reaktionsfähigen Silanolgruppen

¹) P. B. Dempster & P. D. Ritchie, *Nature* **169**, 538 (1952); G. Nagelschmidt, R. L. Gordon & O. G. Griffin, *ibid.* **169**, 539 (1952); D. W. Clelland, W. M. Cumming & P. D. Ritchie, *J. appl. Chemistry* **2**, 31 (1952); P. B. Dempster & P. D. Ritchie, *ibid.* **3**, 182 (1953); J. G. Gibb, P. D. Ritchie & J. W. Sharpe, *ibid.* **3**, 213 (1953); O. S. Heavens, *Acta cryst.* **6**, 571 (1953); L. Müller & W. Stöber, in K. W. Jötten, W. Klosterkötter & G. Pfefferkorn, *Die Staublungenerkrankungen*, Bd. 2, S. 160, Darmstadt 1954; P. F. Holt & D. T. King, *J. chem. Soc.* **1955**, 773; W. Willy, *Diss.*, ETH., Zürich 1955; C. Alexanian, *C. r. hebd. séances Acad. Sci.* **242**, 2145 (1956); J. R. Goates & K. Anderson, *Soil Sci.* **81**, 277 (1956).

²) J. D. O'Connor & A. S. Buchanan, *Trans. Farad. Soc.* **52**, 397 (1956); J. R. Rüttner & K. M. Isler, *Schweiz. Med. Wochenschr.* **86**, 63 (1956).