

Synthese spasmolytisch wirkender Substanzen. XIV¹⁾

Synthese von Derivaten des Benzilsäureesters mit N-Methyl-hydroxy-piperidin

Von JOSEF KLOSA und GEZA DELMAR

Inhaltsübersicht

Es wird die Synthese neuer α, α -Diphenyl- α -acyl- (bzw. alkoxy)-essigsäure-[1-methyl-piperidyl-(4)]-ester beschrieben, die sich durch außerordentlich starke spasmolytische Wirksamkeit auszeichnen.

Von J. H. BIEL u. Mitarb.²⁾ ist eine Serie von disubstituierten Dialkyl- bzw. Diarylsäureestern mit N-Alkyl-3-hydroxypiperidin synthetisiert worden, die etwa 60% der spasmolytischen Wirksamkeit des Atropins gegen durch Acetylcholin induzierte Spasmen am Meerschweinchendarm enthalten. Einige Zeit später fanden L. G. ABOOD u. Mitarb.³⁾, daß der Benzilsäure-[N-methyl-piperidyl-(4)]-ester, der von St. B. COAN u. Mitarb.⁴⁾ synthetisiert worden ist, eine starke psychotrope Wirkung am Menschen, die zu eigenartigen Sinnestäuschungen führt, hervorruft. Das entsprechende quaternäre Salz, also das Methobromid, ist als wirksames Heilmittel zur Behandlung von Magen-Darmgeschwüren in die Therapie eingeführt worden⁵⁾. Ebenso brauchbar bei Magen-Darmgeschwüren hatte sich Benzilsäure-[N-methyl-piperidyl-(4)]-ester-methobromid erwiesen⁶⁾⁷⁾.

Nachdem wir eine Anzahl neuer basischer Benzilsäureester aufgebaut haben⁸⁾, die sich als Arzneimittel in der Therapie gut bewährt haben

¹⁾ XIII. Mitteil., J. KLOSA, J. prakt. Chem. **12**, 258 (1961).

²⁾ J. H. BIEL, E. P. SPRENGELER, H. A. LEISER, J. HORNER, H. DRUKKER u. H. FRIEDMAN, J. Amer. chem. Soc. **77**, 2250 (1953).

³⁾ L. G. ABOOD, A. M. OSTFELD u. J. H. BIEL, Prov. Soc. Exp. Biol. med. **97**, 483 (1958).

⁴⁾ St. B. COAN, B. JAFTE u. D. PAPA, J. Amer. chem. Soc. **78**, 3701 (1956).

⁵⁾ A. P. KLOTZ, Amer. J. Digestive Diseases New Series Vol. 1, Nr. 3 (1956) S. 108.

⁶⁾ J. B. BUCKLEY, J. J. DEFEO u. E. C. REIF, J. Amer. Pharmac. Assoc. Sci. Edit., **46**, 592 (1957).

⁷⁾ Vgl. J. P. LONG u. H. H. KEASLING, J. Amer. Pharmac. Assoc. Sci. Edit. **48**, 616 (1954).

⁸⁾ J. KLOSA, Arch. Pharm. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. **287**, 59, 96 u. 321 (1954); **286**, 58, 218 (1953).

und ebenso eine ausgezeichnete analgetische Wirksamkeit entfalten⁹⁾, haben wir N-Methyl-4-hydroxy-piperidin für Veresterungen mit Benzilsäure und seinen Derivaten herangezogen. Benzilsäure-[N-methyl-piperidyl-(4)]-ester (I) ist zuerst von G. EHRHART und H. OTT synthetisiert worden¹⁰⁾. Wir stellten I sowohl durch Umsetzung von Benzilsäurealkylestern dar, wie auch durch Kochen von Benzilsäure mit N-Methyl-4-chlor-piperidin, welches noch nicht beschrieben ist und welches wir allerdings nicht kristallin erhalten konnten. Die Ausbeuten nach dem zweitgenannten Verfahren waren nicht günstig und betragen knapp 40%.

Jedoch günstiger lagen die Ausbeuten durch Umsatz von Chlorbenzilsäurechlorid mit N-Methyl-4-hydroxy-piperidin bei Gegenwart von Pyridin zu α,α -Diphenyl-chlor-essigsäure-[N-methyl-piperidyl-(4)]-ester (XII) und darauffolgende Verseifung zu I. Nachteilig für diese Darstellungsweise ist jedoch die Herstellung von α,α -Diphenyl- α -chlor-essigsäurechlorid, die wir zum Teil verbessern und vereinfachen konnten.

I lieferte mit Methylbromid das erwartete Benzilsäure-[N-methyl-piperidyl-(4)]-estermethobromid (XVIII) in ausgezeichneten Ausbeuten von 95%. Mit Thionylchlorid in Benzol ergab I α,α -Diphenyl- α -chlor-essigsäure-[N-methylpiperidyl-(4)]-ester-hydrochlorid (XII), welches im Gegensatz von entspr. α,α -Diphenyl- α -chlor-essigsäure-(β -dialkyl-amino-äthyl)-estern sich durch gute Stabilität auszeichnet. Das Salz war selbst nach vierjähriger Lagerung nicht zu I hydrolysiert.

Durch Kochen von XII mit Alkoholen, wie Methanol, Äthanol, n-Propylalkohol, Butanolen und ähnlichem konnten ebenso in guten Ausbeuten die entsprechenden α,α -Diphenyl- α -alkoxy-essigsäure-[N-methyl-piperidyl-(4)]-ester erhalten werden (II–XI). Ihre Darstellung durch Umesterung entsprechender α,α -Diphenyl- α -alkoxy-essigsäure-alkylester¹¹⁾¹²⁾ mit N-Methyl-4-hydroxy-piperidin verlief in weniger günstigen Ausbeuten. Isopropylalkohol konnte allerdings nur in Gegenwart von Alkali veräthert werden. II–XI ergaben mit Methylbromid die erwarteten quaternären Methobromidsalze, bzw. mit Methyljodid die entsprechenden quaternären Methojodide.

⁹⁾ Vgl. J. D. McCOLL u. W. B. RICE, J. Pharm. exp. Therapeut. **122**, 51 (1958); E. v. SKRAMLIK, Z. Inn. Med. **13**, 785 (1958); vgl. Übersicht b. W. VOIGTLÄNDER, Pharmaz. Zentralhalle **98**, 290 (1959).

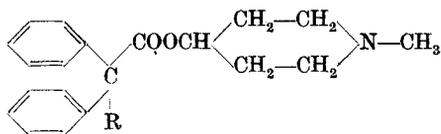
¹⁰⁾ DBP. 959 277.

¹¹⁾ J. BÜCHI, H. LAUENER, R. MEYER u. R. LIEBERHERR, Helv. chim. Acta **34**, 377 (1951).

¹²⁾ J. KLOSA, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. **287**, 321 (1954).

Eine gewisse Schwierigkeit hatten wir bei der Darstellung von α, α -Diphenyl- α -acyl-essigsäure-(N-methyl-piperidyl-(4))-estern (XIII–XV) zu überwinden. Mit Acylchloriden gelang zwar in Gegenwart von tertiären Basen, wie Pyridin, Triäthylamin, die Veresterung der Hydroxylgruppe der Benzilsäureester, jedoch die Aufarbeitung ergab zum großen Teil das unveränderte Material I wieder. Die Veresterung von Acylbenzilsäuren gelang weder durch Kochen derselben mit N-Methyl-4-chlorpiperidin noch durch Umesterung, was im letzteren Falle auch nicht zu erwarten war; auch eine azetrophe Veresterung mißlang. Die Veresterung von I konnte schließlich durch eine Modifikation der Verfahrensweise mit Säureanhydriden erzielt werden und zwar dergestalt, daß wir I mit Säureanhydriden in Gegenwart von konz. Schwefelsäure als wasserabspaltenden Katalysator bei 30–40 °C reagieren ließen. Dann wurde nach 10–15 Stunden das Reaktionsgut mit Äther verdünnt. Der Äther wurde mit verdünnter Salzsäure ausgeschüttelt. Der Salzsäureauszug wurde mit Alkalien unter Kühlung stark alkalisch gemacht und die freien Basen ausgeäthert. Sie wurden als Öle erhalten, die nach Reiben mit einem Glasstabe kristallisierten und beständige Hydrochloride sowie quaternäre Salze lieferten. Beim Erhitzen über 100 °C oder bei 30 Minuten langem Kochen der mineralsauren Salze in Wasser spalteten sich ihre Acylgruppe ab und lieferten wiederum I.

Die nachfolgenden Formeln geben einen Überblick über die dargestellten Verbindungen:



R = OH	(I)
= O—CH ₃	(II)
= —O—CH ₂ H ₅	(III)
= —O—C ₃ H ₇ (n)	(IV)
= —O—C ₃ H ₇ (iso)	(V)
= —O—C ₄ H ₉ (n)	(VI)
= —O—C ₄ H ₉ (iso)	(VII)
= —O—C ₅ H ₁₁ (iso)	(VIII)
= —O—C ₄ H ₉ (n)	(IX)
= —O—CH ₂ —CH=CH ₂	(X)
= —O—CH ₂ —C ₆ H ₅	(XI)
= Cl	(XII)
= O · OC—CH ₃	(XIII)
= O · OC—C ₂ H ₅	(XIV)
= O · OC—C ₃ H ₇	(XV)

Die pharmakologische Überprüfung der Substanzen ergab für XII die stärkste spasmolytische Eigenschaft. Dieselbe war in bezug der durch Acetylcholin induzierten Darmkrämpfe von Meerschweinchen noch höher als diejenige von Atropin. Trotz zahlreicher Vorsichtsmaßnahmen kam es bei der Darstellung von XII stets zu mehr oder weniger starken Atropinvergiftungen, die eine klinische Behandlung notwendig machten. XII erwies sich somit als eines der stärksten Spasmolytika, die bisher synthetisch dargestellt worden sind. Bereits Dosen von 0,1 mg rufen beim Menschen seltsame Sinneseinflüsse und eine eigenartige Vorstellungswelt hervor. Um diesen Zustand beim Menschen hervorzurufen, sind höhere (0,3–1 mg) Dosen von Atropin oder Scopolamin notwendig. Durch Verätherung der Hydroxylgruppen, also bei II bis XI, sowie XIII bis XV, werden die Nebenwirkungen, wie Rachen-Trockenheit, Mydriasis, stark herabgesetzt; die spasmolytische Wirkung wird bei II bis XI vermindert, bei XIII bis XV dagegen nicht wesentlich.

Beschreibung der Versuche

Benzilsäure-[N-methyl-piperidyl-(4)]-ester (I)

a) 11 g Benzilsäure werden mit 7 g 1-Methyl-4-chlor-piperidin 20 Stunden in 50 ml wasserfreiem Isopropanol gekocht. Die Lösung wurde bis auf 20 ml eingedampft und dann stehen gelassen. Es kristallisierte das Hydrochlorid aus; Smp.: 212/214 °C, welches mehrmals durch Lösen in Alkohol und Zusatz von Äther gereinigt wurde. Ausbeute: 40%.

Durch Lösen des erhaltenen Hydrochlorids in Wasser und Zusatz von wäßriger Lauge konnte die freie Esterbase erhalten werden, die aus Methanol in schönen balkenartigen Kristallen kristallisiert. Smp.: 164 °C.

Das noch nicht beschriebene N-Methyl-4-chlor-piperidin erhielten wir wie folgt:

15 g N-Methyl-4-hydroxy-piperidin wurden in 45 cm³ abs. Benzol gelöst. Dazu wurden unter Kühlung tropfenweise eine Lösung von 17 cm³ Thionylchlorid und 30 cm³ abs. Benzol zugesetzt. Es trat Erwärmung ein; anfangs schieden sich hygroskopische Kristalle ab, die in ein Öl übergingen. Nach Beendigung der Thionylchloridzugabe wurde noch eine Stunde auf dem Wasserbade erhitzt und einige Stunden das Reaktionsgut sich selbst überlassen. Es hatten sich zwei Schichten gebildet; eine Benzolschicht und eine untere Ölschicht. Die Benzolschicht wurde dekantiert und die schwere Ölschicht wiederholt mit Benzol, Äther und Petroläther durchgerührt. Nachdem die Ölschicht so gewaschen war, wurde sie in Wasser gelöst. Die wäßrige Lösung wurde mit Äther überschichtet und nun vorsichtig alkalisch gemacht. Es schied sich ein Öl aus, das sofort mit Äther ausgeschüttelt wurde. Die ätherische Lösung wurde mit wasserfreiem Kaliumcarbonat getrocknet und schließlich abdestilliert. Zurück blieb ein leichtflüssiges braunes Öl, das im Vakuum destilliert wurde. Kp.₁₂ = 94/96 °C. Ausbeute etwa 12 g.

b) 23,2 g Benzilsäuremethylester wurden mit einer Lösung von 0,5 g Natrium in 15 cm³ abs. Äthanol verrührt. Dann wurden 12 g N-Methyl-4-oxypiperidin eingetragen. Die Suspension wurde langsam auf 60 °C (3 Tubenkolben) Innentemperatur erhitzt. Es löste sich alles auf. Nun wurde das Reaktionsgut unter ein schwaches Vakuum der Wasserstrahlpumpe gesetzt und auf 80 °C erhitzt. Nach etwa 20 Minuten wurde der Kolbeninhalt kristallin. Unter Abdestillation der Alkohole (Methyl- und Äthylalkohol) wurde die

Erhitzung nach $1\frac{1}{2}$ Stunden fortgesetzt, so daß der Kolbeninhalt hart und fest wurde. Nach Abkühlen konnte der Ester⁹⁾ auf verschiedene Weise rein isoliert werden:

1. Der Kolbeninhalt wurde mit 90proz. Alkohol ausgekocht, so daß sich alles löste. Nach Abkühlen fiel der neue Ester in schönen Kristallen aus.

2. Der Kolbeninhalt wurde mit 50 cm³ Aceton ausgekocht, abkühlen gelassen und filtriert. Der neue Ester ist in Aceton sehr schwer löslich und löst sich in einer beschränkten Menge Aceton praktisch nicht auf. Nach Abfiltration resultiert der neue Ester, der aus Methanol oder Äthanol umkristallisiert wurde.

3. Der Kolbeninhalt wurde mit etwa 500 cm³ 2 n-Salzsäure aufgenommen, mit Äther ausgeschüttelt und salzsaures Filtrat alkalisch gemacht. Der Ester schied sich zuerst ölig harzig ab und wurde bei Reiben sofort fest, er wurde abgesaugt und mit Wasser gründlich gewaschen. Roh-Smp.: 150/151 °C, aus Alkohol Smp.: 164/166 °C. Ausbeute 20/21 g.



ber.: C 73,84%; H 7,07%; N 4,30%

gef.: C 73,51%; H 7,12%; N 4,18%.

Hydrochlorid: Durch Lösen in Alkohol, Zusatz alkoholischer Salzsäure und Verdünnen mit Äther, schöne farblose Kristalle. Smp.: 212/214 °C.



ber.: N 3,87%; gef.: N 3,91%.

Methojodid (XVII): 1 g des Esters I wurden in der hinreichenden Menge Aceton gelöst. Dann wurde ein Überschuß von Methyljodid zugesetzt. Nach kurzer Zeit schieden sich aus der klaren Lösung kurze Nadeln aus. Ausbeute: 95%. Smp.: 96/98 °C.

Methobromid (XVIII): 3 g der Esterbase I wurden in 12 cm³ Aceton suspendiert, dann wurden 12 cm³ Methylbromid zugesetzt und 20 Minuten auf dem Wasserbade erhitzt. Die Kristalle von II gingen in Lösung und schieden sofort als mehrlartigen, farblosen Niederschlag das XVIII aus. Es wurde noch 24 Stunden stehen gelassen und dann filtriert. Smp. 231/232 °C. Ausbeute: 3,7 g = 97%.

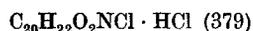


ber.: N 3,33%; gef.: N 3,43%.

α,α -Diphenyl- α -chlor-essigsäure-[1-methyl-piperidyl-(4)]-ester (XII)

6 g Ester von I wurden in 30 cm³ abs. Benzol suspendiert und 5 cm³ Thionylchlorid in 10 cm³ Benzol tropfenweise zugesetzt. Es trat sofort Lösung ein. Nun wurde das gelbe Reaktionsgut noch eine Stunde auf dem Wasserbade erhitzt. Trotz 24stündigem Stehen fielen selbst nach Versetzen mit Äther keine festen Kristalle aus, sondern sie waren ölig. Benzol und überschüssiges Thionylchlorid wurden im Vakuum verdampft. Rückstand ölig, wurde schmierig kristallin beim Stehen.

Es wurde mit etwas abs. Isopropanol verrührt, wobei sofort Kristallisation einsetzte. Nach dreistündigem Stehen wurden Kristalle abgesaugt und mit etwas Äther gewaschen. Smp.: 180/181 °C durch Lösen in wenig Isopropanol und Zusatz von Äther schöne glitzernde Balken. Smp. 183/185 °C. Ausbeute an analysenreinem Erzeugnis 3,5 g. Aus der Mutterlauge konnte durch Verdünnen mit Äther noch 1,8 g des Hydrochlorids gewonnen werden. Wurde nach diesem Ansatz die Menge des Thionylchlorids auf 8–10 ml erhöht, so fiel das Hydrochlorid von XII bereits während der Kochzeit kristallin aus.



ber.: Cl 18,47%; gef.: Cl 18,55%.

Freie Base: Durch Lösen in wenig Wasser und Zusatz von Lauge Ausfall eines Öles, das in Äther aufgenommen wurde. Nach Verdampfen des Äthers leicht flüssiges Öl, das nach längerem Stehen nicht kristallin wurde, sondern sich braun färbte.

Methojodid (XIX): Durch Lösen des Öles in Aceton und Zusatz von Methyljodid nach 3–4 Stunden prächtige, nadelförmige Kristalle, die zu Sternen angeordnet waren. Smp.: bei 140 °C schlagartig braun, bei 145/147 °C unter braunvioletter Farbe geschmolzen.



ber.: N 2,88%; gef.: N 3,01%.

α,α -Diphenyl- α -chlor-essigsäurechlorid: Die Herstellung der Substanz ist bereits wiederholt bearbeitet worden¹³). Wir modifizierten die Arbeitsweise von J. H. BILLMANN u. PH. H. HIDY¹⁴) und konnten die Ausbeute steigern. In 190 g Phosphor-pentachlorid, welches sich in einem Liter-Rundkolben mit weitem Tubenhalse befand, wurden unter Rühren portionsweise 100 g Benzilsäure eingetragen. Es ist zweckmäßig, die Zugabe der Benzilsäure so zu regeln, daß diese gleichmäßig umgesetzt wird.

Isweilen setzt die Reaktion spät ein; dessen ungeachtet haben wir auch bei plötzlich einsetzender Reaktion, wenn die gesamte Menge von Benzilsäure bereits vorgelegt war, trotzdem nicht geringere Ausbeuten erhalten. Bei zu stürmischer Reaktion wird mit fließendem Wasser (Außenkühlung) gekühlt. Nachdem die Reaktion abgeklungen ist, wird auf einem Öl- oder Sandbade auf 100 bis 120 °C (Ölbad- bzw. Sandbadtemperatur) erhitzt. Dauer 30 Minuten; dann wird bei der gleichen Temperatur (Außentemperatur) Phosphoroxychlorid im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand stellt ein grünlich gefärbtes, leicht bewegliches Öl dar. Nun gießt man dieses grünliche, leicht bewegliche Öl in ein Liter Eiswasser. Man rührt 10 bis 15 Minuten, dann schüttelt man die teils kristalline, teils ölige Masse mit Petroläther durch. Petroläther wird im Vakuum bei Wasserbadtemperatur abgedampft. Die Masse, von welcher der Petroläther noch nicht restlos entfernt werden soll, wird in Abdampfschalen gegossen, so daß das Ganze in schönen, farblosen Kristallen kristallisiert. Smp.: 48/50 °C. Ausbeute: 120 g.

0,11 Mol α,α -Diphenyl- α -chlor-essigsäurechlorid werden in 100 ml wasserfreiem Benzol gelöst. Diese Lösung wird bei gewöhnlicher Temperatur tropfenweise unter Rühren in eine Lösung von 0,1 Mol 1-Methyl-4-hydroxypiperidin in 130 ml wasserfreiem Benzol, dem 0,1 Mol wasserfreies Pyridin beigefügt wird, zugesetzt. Dauer 100 bis 120 Minuten. Es fällt sofort ein Niederschlag aus. Nach Beendigung der Zugabe wird noch eine Stunde auf dem Wasserbade erwärmt. Daraufhin wird vom Benzol dekantiert und der kristalline Niederschlag mit 200 ml H₂O aufgekocht. Man läßt erkalten und alkalisiert mit 2 n-Sodalösung. Der Niederschlag wird abgesaugt und, wie bei I beschrieben, aufgearbeitet und gereinigt. Ausbeute: 54%.

α,α -Diphenyl- α -methoxy-essigsäure-[N-methyl-piperidyl-(4)]-ester (II)

a) 30 g XII wurden mit 200 ml wasserfreiem Methanol 14 Stunden unter Rückfluß gekocht. Die Aufarbeitung kann wie folgt erfolgen:

1. Das erhaltene Reaktionsgut wird mit dem 5–8fachen Volumen Äther versetzt. Nach mehreren Stunden Stehen scheiden sich prächtige nadelförmige Kristalle ab, die büschelförmig an den Wänden abgelagert sind. Smp.: 228/230 °C. Ausbeute: 25 g.

¹³) BICKEL, Ber. dtsh. med. Ges. **22**, 1538 (1889).

¹⁴) J. H. BILLMANN u. PH. H. HIDY, J. Amer. chem. Soc. **65**, 760 (1943).

2. Alkohol wird im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand stellt eine zähflüssige, nicht kristalline Masse dar, die nun mit wenig Methanol angerieben wird, wobei spontan Kristallisation einsetzt, die durch Zusatz von Äther vervollständigt wird. Ausbeute: 26 g.

Umkrystallisation erfolgt durch Lösen in wenig Methanol und Zusatz von Äther bis zur Trübung. Smp.: 232/234 °C.



ber.: C 67,11%; H 6,65%; N 3,72%;

gef.: C 67,01%; H 6,63%; N 3,78%.

Freie Base: Durch Lösen in Wasser, Alkalisieren mit 2 n-Natronlauge, Ausäthern und Eindampfen des Äthers leicht bewegliches Öl.

Methojodid (XX): Durch Lösen der freien Base in Aceton und Zusatz der ber. Menge von Methyljodid: nach einigen Minuten scheiden sich glänzende Blättchen ab.

Ausbeute: 90%, Smp.: 216/218 °C.



ber.: J 26,41%; gef.: J 26,12%.

Methobromid (XXI): Analog wie oben mit Methylbromid in Aceton. Smp.: 234 bis 236 °C.



ber.: C 56,22%; H 6,45%; N 3,22%;

gef.: C 56,18%; H 6,48%; N 3,27%.

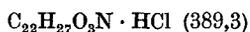
b) 25 g α, α -Diphenyl- α -methoxy-essigsäure-äthylester werden in eine Lösung von 0,5 g Natrium in 20 cm³ abs. Äthanol eingetragen. Man setzt 12 g N-Methyl-4-oxy-piperidin hinzu. Das Gemisch wird langsam auf 60 °C Innentemperatur erhitzt und unter einem schwachen Vakuum der Wasserstrahlpumpe auf 80 °C erhitzt. Die Temperatur wird langsam auf 110/120 °C gesteigert. Nach etwa zwei Stunden ist die Umsetzung beendet. Der Rückstand wird in Äther aufgenommen. Äther mit 2 n-Salzsäure ausgezogen und der salzsaure Auszug mit 2 n-Natronlauge alkalisch gemacht und ausgeäthert. Nach Verdampfen des Äthers Öl, welches durch Lösen in Äther und Einleiten von getrocknetem Salzsäuregas das Hydrochlorid des α, α -Diphenyl- α -methoxy-essigsäure-[N-methyl-piperidyl-(4)]-esters ergibt. Smp.: 228/230 °C. Ausbeute: 45%.

α, α -Diphenyl- α -äthoxy-essigsäure-[1-methyl-piperidyl-(4)]-ester (III)

Ansatz analog wie II unter a). Aufarbeitung wie folgt: Alkohol wurde im Vakuum abgedampft. Rückstand ölartig, welcher nach 24 Stunden Stehen in der Kälte bei -5 °C erstarrte. Smp.: 178/180 °C des Hydrochlorids.

Das Hydrochlorid ist schwer zur Kristallisation zu bringen. Auch die Umkrystallisation ist nur auf folgendem Wege möglich: In Alkohol lösen, Alkohol vorsichtig eindampfen oder eindunsten, dann scheiden sich quaderähnliche Würfel aus. Versuche, die Umkrystallisation aus Aceton oder Alkohol und Äther zustande zu bringen, verliefen negativ. Im zweiten Falle scheidet sich stets ein Öl ab, das selbst nach 10 Tage langem Stehen nicht kristallisierte, sondern allmählich innerhalb von 3–6 Wochen.

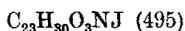
Freie Base ist ein Öl, wird erhalten durch Lösen des Hydrochlorids in Wasser, Zusatz von Natronlauge und Ausäthern des Öles.



ber.: C 62,64%; H 6,93%; N 3,59%;

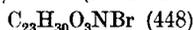
gef.: C 62,51%; H 6,90%; N 3,70%.

Methojodid (XXII): In Aceton mit Methyljodid, scheidet sich sofort nach Reiben und Schütteln in nadelförmigen Kristallen ab. Smp.: 248/250 °C und Zers.



ber.: J 25,65%; gef.: J 25,48%.

Methobromid (XXIII): Analog wie oben mit Methylbromid in Aceton. Smp.: 235/237 °C (rotbraune Schmelze), bei 228 °C vorherige Gelbfärbung.

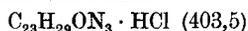


ber.: Br 17,85%; gef.: Br 17,61%.

α,α -Diphenyl- α -(n)-propoxy-essigsäure-[1-methyl-piperidyl-(4)]-ester (IV)

Ansatz analog wie II unter a).

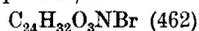
Aufarbeitung: Rückstand mit Alkohol verreiben: keine Kristalle, mit Äther versetzt, zuerst Ausscheidung eines Öles, welches nach Reiben kristallisiert. Smp. 211/213 °C. Umkristallisiert durch Lösen in wenig Methanol (Hydrochlorid in Alkohol gut löslich) und Zusatz von Äther.



ber.: C 68,40%; H 7,18%; N 3,46%;
gef.: C 68,43%; H 7,24%; N 3,48%.

Freie Base: dickes, farbloses Öl.

Methobromid (XIII): aus IV und Methylbromid in Aceton, farblose, derbe Kristalle. Smp.: 244/246 °C.



ber.: Br 17,31%; gef.: Br 17,04%.

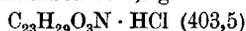
α,α -Diphenyl- α -isopropoxy-essigsäure-[1-methyl-piperidyl]-(4)-ester (V)

Die Verätherung wurde zunächst wiederholt durch mehrstündiges Kochen von α,α -Diphenyl- α -chlor-essigsäure-[1-methyl-piperidyl-(4)]-ester mit Isopropanol versucht. Es wurden allerdings stets Kristalle, die sich als unverändertes Ausgangsmaterial erwiesen hatten, erhalten. Auch die Methobromide und Methojodide waren identisch mit dem Ausgangsmaterial.

Es wurde daher die Verätherung mit dem Natriumisopropylat durchgeführt: 5 g α,α -Diphenyl- α -chlor-essigsäure-[1-methyl-piperidyl-(4)]-esterhydrochlorid wurden in eine Lösung von 0,7 g Na (2 Mol berechnet auf Ausgangsmaterial) in 30 cm³ Isopropanol eingetragen. Nach fünf Stunden Stehen wurde zum Sieden erhitzt, von NaCl abgesaugt, Filtrat eingedampft und Rückstand mit 2 n-HCl aufgenommen, ausgeäthert. Die salzsaure Lösung wurde alkalisch gemacht und ausgeäthert. Äther mit Natriumsulfat getrocknet und verdampft. Rückstand Öl, nicht kristallin.

Hydrochlorid: durch Lösen in Äther und Zusatz von Salzsäuregas zuerst Öl, das bald kristallin wurde. Smp.: 186/188 °C.

Bemerkung: Hydrochlorid ließ sich auch so erhalten, wenn das Filtrat mit Salzsäuregas neutralisiert, eingedampft und Rückstand mit Aceton verrieben wurde. Gesamtausbeute: 3,5 g.



ber.: C 68,40%; H 7,18%; N 3,46%;
gef.: C 68,43%; H 7,40%; N 2,51%.

Methojodid (XXVI): In Aceton farblose Kristalle. Smp.: ab 200 °C Gelbfärbung, bei 234/236 °C geschmolzen.



ber.: J 24,95%; gef.: J 25,04%.

Methobromid (XXVII): In Aceton farblose Nadeln. Smp.: 217/218 °C.

$C_{24}H_{32}O_3NBr$ (462)

ber.: Br 17,31%; gef.: Br 17,24%.

α,α -Diphenyl- α -n-butoxy-essigsäure-[1-methyl-piperidyl-(4)]-ester (VI)

Ansatz analog wie II nach a). Allerdings wurde n-Butanol nach der Verätherung nur auf die Hälfte des Volumens eingedampft, kristallisieren gelassen. Smp.: 154/156 °C, freie Base ist ein Öl.

$C_{24}H_{31}O_3N \cdot HCl$ (417,5)

ber.: C 68,98%; H 7,42%; N 3,35%;
gef.: C 68,82%; H 7,58%; N 3,31%.

Methojodid (XXVIII): in Aceton; Smp.: 235/237 °C, bei 200 °C Gelbfärbung.

Methobromid (XXIX): Smp.: 243/245 °C, Umsetzung in Aceton.

$C_{25}H_{34}O_3NBr$ (476)

ber.: Br 16,80%; gef.: Br 16,98%.

α,α -Diphenyl- α -isobutyloxy-essigsäure-[1-methyl-piperidyl-(4)]-ester (VII)

10 g α,α -Diphenyl- α -chlor-[1-methyl-piperidyl-(4)]-ester wurden mit 35 cm³ Isobutanol 8–10 Stunden unter Rückfluß gekocht. Daraufhin wurde Isobutanol im Vakuum eingedampft und der ölige Rückstand mit etwas Methanol verrieben, worauf sofort Kristallisation einsetzte. Durch Zusatz von Äther wurde Kristallbildung gesteigert. Smp.: 217/219 °C. Ausbeute etwa 8,5 g, freie Base Öl.

$C_{24}H_{31}O_3N \cdot HCl$ (417,5).

ber.: N 3,35%; gef.: N 3,40%.

Methobromid (XXX): in Aceton aus freier Base und Methylbromid; Smp. 225 °C, schmilzt gelblich und unter Blasenbildung. Ausbeute: 95%.

$C_{25}H_{34}O_3NBr$ (476)

ber.: Br 16,80%; gef.: Br 16,67%.

α,α -Diphenyl- α -isoamyloxy-essigsäure-[1-methyl-piperidyl-(4)]-ester (VIII)

Analog wie II wurde XII mit Isoamylalkohol gekocht. Nach Verätherung wurde Isoamylalkohol nicht abgedampft, sondern einige Tage stehen gelassen, woraufhin sich Kristalle abschieden. Smp.: 160/162 °C, kristallisiert äußerst schwer. Freie Base ist ein Öl.

$C_{25}H_{33}O_3N \cdot HCl$ (431,5)

ber.: C 69,52%; H 7,64%; N 3,24%;
gef.: C 69,42%; H 7,59%; N 3,26%.

Methojodid (XXXI): Kristallisiert in Blättchen, Smp.: 243/245 °C.

Methobromid (XXXII): Kristallisiert in Nadeln, Smp.: 237/239 °C.

$C_{26}H_{36}O_3N \cdot Br$ (490)

ber.: Br 16,38%; gef.: Br 16,19%.

α,α -Diphenyl- α -n-amyl-oxyäther-essigsäure-[1-methyl-piperidyl-(4)]-ester (IX)

Aus n-Amylalkohol wie oben. Salzsaurer Salze konnten nicht kristallin erhalten werden, hygroskopisch, freie Base Öl.

Methobromid (XXXIII): In Aceton, Smp.: 236/238 °C.

$C_{26}H_{36}O_3NBr$ (490)

ber.: Br 16,32%; gef.: Br 16,24%.

Methojodid (XXXIV): In Aceton, Smp.: 233/235 °C.

$C_{26}H_{36}O_3NJ$ (537)

ber.: J 23,65%; gef.: J 23,57%.

α,α -Diphenyl- α -allyloxy-essigsäure-[1-methyl-piperidyl-(4)]-ester (X)

Analog wird II durch Kochen von XII mit Allylalkohol. Nach Abdampfen des Alkohols im Vakuum = Öl, das mit Methanol angerührt und Ätherzusatz kristallisierte, farblose Kristalle. Smp.: 65/67 °C, freie Base ist ein Öl.

$C_{23}H_{28}O_3N \cdot HCl$ (402,5)

ber.: N 3,47%; gef.: N 3,50%.

Methojodid (XXXV): In Aceton, Smp.: 243/245 °C.

α,α -Diphenyl- α -benzyloxyäther-essigsäure-[1-methyl-piperidyl-(4)]-ester (XI)

Durch 8stündiges Erwärmen von α,α -Diphenyl- α -chlor-essigsäure-[1-methyl-piperidyl-(4)]-ester mit Benzylalkohol bei 80/90 °C, Abdampfen des Benzylalkohols, Aufnehmen mit Äther, Ausschütteln mit 2n-HCl, Alkalisieren der Salzsäurelösung, Ausäthern, Äther verdampfen: Öl, das nicht kristallisierte. Herstellung kristalliner Salze negativ, da hygroskopisch.

Methojodid (XXXVI): In Aceton, Smp.: 235 °C.

$C_{28}H_{33}O_3NJ$ (558)

ber.: J 22,76%; gef.: J 22,68%.

α,α -Diphenyl- α -acetyloxy-[1-methyl-piperidyl-(4)]-essigsäureester (XII)

a) 5 g II wurden in 12 cm³ Essigsäureanhydrid suspendiert. In diese Suspension wurden unter Rühren langsam 0,8 cm³ konz. Schwefelsäure tropfenweise eingetragen, wobei Erwärmung auf 50/60 °C eintrat und bei jeder Zugabe der H₂SO₄ bildete sich erst vorübergehend eine grüne, später blaue und schließlich rote Farbe. Dieses Farbenspiel blieb nicht bestehen, sondern war vorübergehend. Nach Beendigung der Zugabe von konz. H₂SO₄ kann man beobachten, daß Erwärmung nicht mehr auftritt. Das Reaktionsgut wurde nach 10 Stunden Stehen mit dem doppelten Volumen Äther versetzt und mit 2 n-Salzsäure ausgeschüttelt. Die salzsaure Schicht wurde vorsichtig alkalisch gemacht. Es trat eine intensive milchige Trübung ein. Bei p_H 5 begann sich bereits das Öl abzuscheiden, bei p_H 8–9 war die Farbe grün. Es wurde ausgeäthert. Äther wurde mit Kaliumcarbonat getrocknet; besser erwies sich die Trocknung mit wasserfreiem Natriumsulfat. Nach Vertreiben des Äthers hinterblieb ein dickes, zähes Öl, welches allmählich erstarrte. Smp.: 78/80 °C, Ausbeute 5 g.

$C_{22}H_{25}O_4N$ (367)

ber.: C 71,93%; H 6,81%; N 3,81%;

gef.: C 71,54%; H 6,95%; N 3,84%.

Bemerkung: Wurde das Reaktionsgut nach Zusatz der Schwefelsäure nach 30 Minuten auf dem Wasserbade erhitzt, so wurde neben XIII fast 70% I erhalten; ein Zeichen dafür, daß durch Erhitzung Spaltung eintritt. I und XIII lassen sich gut voneinander trennen, da I in Äther praktisch unlöslich ist.

Hydrochlorid: 0,5 g VIII wurden mit alkoholischer Salzsäure verrieben. Es trat Auflösung ein und dann entstand ein dicker Kristallbrei, der am zweckmäßigsten mit Aceton verrieben wurde. Smp.: von 95/100 °C, unter Blasenbildung geschmolzen, wurde wieder fest und schmolz bei etwa 210/215 °C.



ber.: N 3,38%; gef.: N 3,12%.

b) 0,05 Mol α, α -Diphenyl- α -acetyloxy-essigsäurechlorid werden in 30 cm³ wasserfreiem Toluol gelöst und hierzu wird portionsweise eine Lösung von 0,06 Mol 4-Hydroxy-1-methyl-piperidin eingetragen. Es tritt Erwärmung ein, man kühlt und erhitzt nach einer Stunde Stehen noch zwei Stunden auf 60/80 °C. Nach Verdampfen des Toluols im Vakuum auf $\frac{1}{3}$ Volumen und Zusatz von Äther farblose Kristalle; Smp.: 98 °C, Ausbeute 45%.

Methojodid (XXXVII): Durch Lösen von XIII in Aceton und Zusatz von Methyljodid nach 24 Stunden farblose, derbe Kristalle; Smp.: 233/235 °C scharf.

Methobromid (XXXVIII): In Aceton Kugeln, die bei 165 °C sintern und bei 192/194 °C schmelzen. Ausbeute fast quantitativ.



ber.: N 3,03%; gef.: N 3,12%.

α, α -Diphenyl- α -propionyl-essigsäure-[1-methyl-piperidyl-(4)]-ester (XIV)

Ansatz analog wie XIII. Aufarbeitung wie folgt:

Nach 24 Stunden wurde das rote Reaktionsgut mit Äther versetzt. Es trat Trübung ein und Ausfall eines ölig-kristallinen Erzeugnisses. Dessen ungeachtet wurde mit 2 n-Salzsäure ausgeschüttelt, wobei sich drei Schichten bildeten:

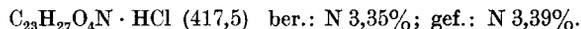
a) eine Ätherschicht; b) eine ölige Schicht; c) eine wäßrige Schicht. Die Ätherschicht wurde verworfen, während die ölige und die wäßrige vereinigt und mit Natronlauge alkalisch gemacht wurden. Das ausgeschiedene Öl wurde mit viel Äther aufgenommen. Nach Trocknen und Verdampfen des Äthers dickes Öl, das nach einigen Stunden — oder schneller durch Reiben mit Glasstab — kristallin erstarrte. Smp.: 70/72 °C. Öl ist in Äther ziemlich schwer löslich.

Bei größerem Ansatz zeigt es sich empfehlenswert, Öl einfach abzulassen, zu reiben und mit Kristallen anzupfropfen, so daß es erstarrt.



ber.: N 3,67%; gef.: N 3,71%.

Hydrochlorid: Suspendieren in Alkohol und mit alkoholischer Salzsäure verreiben, daraufhin Ätherzusatz; Smp.: 239/241 °C, aus heißem Alkohol und Äther schöne, glitzernde Kristalle. Smp.: 243/245 °C.



Methojodid (XXXIX): In Aceton mit Methyljodid und Stehen nach einigen Stunden derbe, farblose Kristalle. Smp.: 213/215 °C.

Methobromid (XXXX): In Aceton mit Methylbromid kompakte, dicke Kristalle. Smp.: 219/221 °C, kristallisiert schon nach drei Stunden.



ber.: N 2,94%; gef.: N 3,01%.

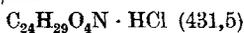
**α,α -Diphenyl- α -(n)-butyryl-oxy-essigsäure-[1-methyl-piperidyl-(4)]-ester
(XV)**

Ansatz und Aufarbeitung analog wie XIII und XIV. Es resultierte ein Öl, welches langsam erstarrte. Smp.: 59/61 °C.



ber.: N 3,54%; gef.: N 3,68%.

Hydrochlorid schmilzt bei 110/120 °C unter Blasenbildung, wird fest und schmilzt bei 208/211 °C.



ber.: N 3,24%; gef.: N 3,28%.

Methobromid (XXXXI): In Aceton mit Methylbromid schöne, glitzernde Kristalle, die nach drei Stunden Stehen ausfallen. Smp.: 215/17 °C.



ber.: C 61,22%; H 6,53%; N 2,85%;
gef.: C 61,15%; H 6,60%; N 2,92%.

*Berlin-Zehlendorf, Privatlabor und
Quebec (Canada) Delmar-Chemicals, Lachine.*

Bei der Redaktion eingegangen am 21. März 1961.