

Über die Herstellung von Säureamiden aus Carbonsäuren und Aminen bei Gegenwart von Phosphoroxychlorid

VON JOSEF KLOSA

Inhaltsübersicht

Es wird die Umsetzung von Carbonsäuren mit Aminen bei Gegenwart von Phosphoroxychlorid untersucht und eine Reihe neuer Carbonsäureamide beschrieben.

In einer früheren Arbeit haben wir gezeigt¹⁾, daß sich eine Reihe von Amiden direkt aus aliphatischen Carbonsäuren, Aryl- und Alkylaryl-carbonsäuren und Anilinen herstellen läßt. Diese Methode hat Eingang in die präparative Chemie gefunden²⁾. Wir haben nun diese Methode insofern noch verbessert, als wir die Umsetzung zwischen Carbonsäuren und Aminen in indifferenten Verdünnungsmitteln, wie Benzol oder Toluol, ausführten. Durch Lösen von Carbonsäuren und Aminen in Toluol oder Benzol in molekularen Verhältnissen bilden sich zuerst die entsprechenden Salze. Die Menge des Phosphoroxychlorids kann ebenso in molekularen Verhältnissen verwendet werden. Sie kann aber auch niedriger oder höher sein. Für die Amidbildung spielt also die Menge an Phosphoroxychlorid keine so große Bedeutung. Die Bedeutung bzw. der Umsetzungsmechanismus des Phosphoroxychlorids bei der Amidierung scheint anders zu sein als bei Verwendung von Phosphortrichlorid³⁾, welches bereits seit langem zur Herstellung von einigen Amiden aus Carbonsäuren und Aminen Verwendung findet⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾.

Die Amidbildung aus Carbonsäuren und Aminen bei Gegenwart von Phosphoroxychlorid spielt sich unter starker Chlorwasserstoffentwick-

¹⁾ J. KLOSA, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. **286**, 253 (1953).

²⁾ F. MÖLLER, in HOUBEN-WEYL, Methoden der organischen Chemie, Bd. XI/2, S. 6, Auflage 1958.

³⁾ Vgl. A. W. GRIMMEL, A. GUENTHER u. J. E. MORGAN, J. Amer. chem. Soc. **68**, 539 (1946).

⁴⁾ DRP. 264527 u. 293897, Schweiz. Pt. 108072 u. 111922.

⁵⁾ H. FRANZEN, Ber. dtsh. chem. Ges. **42**, 2465 (1909).

⁶⁾ DBP. 869638.

⁷⁾ A. K. ROSE, I. Indian chem. Soc. **31**, 108 (1954).

lung ab. Bei empfindlichen Carbonsäuren, wie z. B. 3,4,5-Trimethoxybenzoesäure, hat es sich als zweckmäßig erwiesen, Triäthylamin in molaren Verhältnissen (bezogen auf die angesetzte Carbonsäure) zu verwenden, so daß der sich bei der Umsetzung entwickelnde Chlorwasserstoff gebunden wird. Die Gegenwart tertiärer Amine begünstigt bei sekundären Aminen die Amidbildung.

Im allgemeinen zeigte sich die Phosphoroxychloridmethode der Amidierung präparativ als außerordentlich wertvoll. Es ist nicht notwendig, aus den Carbonsäuren zuerst deren Halogenide herzustellen und diese bei Gegenwart von chlorwasserstoffbindenden Basen, wie wasserfreiem Pyridin oder 2 Mol der zu amidierenden Basen umzusetzen. Am vorteilhaftesten ist die Phosphoroxychloridmethode dann, wenn die zu erwartenden Amide in Wasser unlöslich sind oder Basen darstellen, so daß diese mit Hilfe von Alkalicarbonaten oder Ammoniak aus den wäßrigen Lösungen gefällt werden. Die Amidierung selbst spielt sich innerhalb von 20–60 Minuten ab. Das Reaktionsgut wird (sobald Toluol oder Benzol als Lösungs- und Verdünnungsmittel verwendet worden ist, werden sie durch Dekantation entfernt, die Amide sind oft in den genannten Lösungsmitteln nicht löslich, sondern fallen als harzige oder ölige Masse an) mit Wasser versetzt, wobei die Amide kristallin anfallen oder auch gelöst werden; sie werden sodann durch Neutralisation mit Alkalien gefällt oder zur Kristallisation gebracht. Die Ausbeuten an Amiden betragen 60–80%.

Wir haben nun in der vorliegenden Arbeit unsere Untersuchungen erweitert und neben den früher verwendeten Anilinderivaten, wie p-Chloranilin, p-Bromanilin, o-Toluidin, p-Nitroanilin, Methylamin, n-Butylamin, weitere Amine, wie 1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-amino-pyrazolon, 2,6-Dimethylanilin, sowie sekundäre Amine, wie Piperidin, 2,2,6,6-Tetramethyl-piperidin, Morpholin, Diäthylamin, Dimethylamin, Dibutylamin verwendet.

Als Carbonsäuren verwendeten wir vor allem 3,4,5-Trimethoxybenzoesäure, Pyridincarbonsäuren, wie Nikotinsäure, Isonikotinsäure, Picolinsäure und deren Derivate, wie Pipecolinsäure, schließlich 2-Phenylchinolin-4-carbonsäure.

Es sind also Carbonsäure und Amine in die Untersuchungen eingezogen worden, welche von Natur aus keine so hervorragende Stabilität besitzen. Die Amidierungen verliefen glatt. Die Ausbeuten waren sogar höher als nach den bekannten Methoden der Amiddarstellung aus funktionellen Derivaten von Carbonsäuren, wie deren Halogeniden und Estern. Bei Verwendung aliphatischer Amine sind allerdings die Ausbeuten um 10–15% geringer als bei Verwendung von Anilinen.

Dagegen konnten wir nur eine begrenzte Amidbildung bei sekundären Aminen, welche noch Substituenten tragen, erreichen, z. B. gelang es uns nicht, bei 2-Methyl-3-phenyl-morpholin weder mit aliphatischen Carbonsäuren, wie Essigsäure, Chloressigsäure, iso-Buttersäure, Aryl-carbonsäuren, wie 3,4,5-Trimethoxybenzoesäure, p-Methoxybenzoesäure, Phenyllessigsäure oder Pyridincarbonsäuren auch unter Variation der Versuchsbedingungen eine Amidierung zu erhalten, obwohl eine solche mit dem entsprechenden 3,4,5-Trimethoxybenzoylchlorid glatt verlaufen ist (L). Auch 2,2,5,6-Tetramethylpiperidin konnte nur bei Gegenwart von Triäthylamin in ungünstigen Ausbeuten von 20% amidiert werden.

Keine Amide erhielten wir aus Aminopyridinen, wie α -Aminopyridin und 4-Methyl-2-amino-pyridin, sowie Aminopyrimidinen; Aminosäuren mit primärer Aminogruppe, wie α -Amino-essigsäure, α -Alanin, Glutaminsäure, Asparaginsäure ließen sich auch nicht amidieren.

Im experimentellen Teil führen wir nur solche Amide an, welche neu sind und nicht dargestellt worden sind, oder deren Herstellung nach bekannten Methoden schwierig ist.

Wir glauben, einige Regelmäßigkeiten bei der direkten Amidbildung aus Aminen und Carbonsäuren bei Gegenwart von Phosphoroychlorid jedoch aufstellen zu können. Diese würden sein:

1. Amine mit primärer Aminogruppe, wie Aniline und aliphatische Amine lassen sich mit beliebigen Carbonsäuren bei Gegenwart von Phosphoroychlorid glatt in Amide überführen. Die Ausbeuten sind am günstigsten bei den Anilinen (60–80%); bei Verwendung aliphatischer Amine werden Ausbeuten von 60% kaum erreicht. Aryl-alkylamine schließen sich in den Ausbeuten an aliphatische Amine an.

2. Sekundäre Amine werden am besten mit Carbonsäuren in Amide bei Gegenwart von tertiären Basen, wie Triäthylamin, überführt. Jedoch ist die direkte Amidierung von den Substituenten in den sekundären Aminen abhängig. Sterische Einflüsse können die Amidierung behindern und undurchführbar machen.

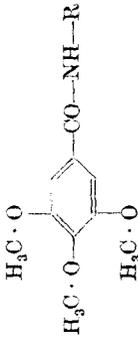
3. Es hängt von dem heterocyclischen Ringsystem ab, ob deren primäre Amine mit Carbonsäuren sich direkt in Amide überführen lassen.

Aminopyridine oder Aminopyrimidine lassen sich nicht direkt bei Gegenwart von Phosphoroychlorid in Amide überführen, dagegen ausgezeichnet 1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-amino-pyrazolon-(5).

Die pharmakologische Prüfung ergab, daß die neu dargestellten 3,4,5-Trimethoxy-benzoylamide IV–XXII mit Ausnahme der von H. RÖHNERT⁸⁾ zuerst beschriebenen Verbindung keinerlei sedative Wirkung

⁸⁾ H. RÖHNERT, Arch. Pharmaz., Ber. deutsch. pharmaz. Ges. **292**, 673 (1959).

Tabelle 1
3,4,5-Trimethoxybenzoyl-amide



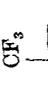
Nr.	R	Summenformel	Mol.-Gew.	N-Analyse in % ber.	N-Analyse in % gef.	Smp. °C	Lit.
IV.		$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{NClO}_4$	321,3	4,36	4,42	180—182	
V.		$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_5$	331,1	4,23	4,35	143—145	
VI.		$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{NFO}_4$	305,1	4,58	4,61	164—166	
VII.		$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{NFO}_4$	305,1	4,58	4,54	130—132	
VIII.		$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NF}_3\text{O}_4$	345,2	4,06	4,04	128—130	
IX.		$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NF}_3\text{O}_4$	345,2	4,06	4,09	110—113	
X.		$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NF}_3\text{ClO}_4$	379,5	3,69	3,72	136—138	

Tabelle 1 (Fortsetzung)

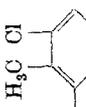
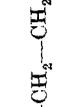
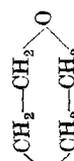
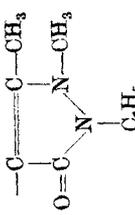
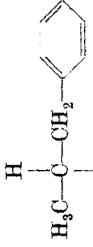
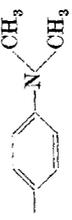
Nr.	R	Summenformel	Mol.-Gew.	N-Analyse in % ber.	N-Analyse in % gef.	Smp. °C	Lit.
XI.		$C_{17}H_{18}NClO_4$	365,3	3,83	3,87	161–163	9)
XII.		$C_{16}H_{23}NO_4$	293,3	4,78	4,70	182–184	
XIII.		$C_{16}H_{24}N_2O_6$	324,2	8,56	8,67	148–150	9)
XIV.		$C_{17}H_{26}N_2O_6$	338,2	8,28	8,35	134–136	
XV.	$-C_4H_9(n)$	$C_{14}H_{21}NO_4$	267,3	5,24	5,32	125–127	9)
XVI.		$C_{16}H_{26}N_2O_4$	282,2	9,93	10,04	102–104	
XVII.		$C_{16}H_{26}N_2O_4$	310,4	9,03	9,11	90–92	9)
XVIII.		$C_{15}H_{16}N_3SO_4$	337,3	12,46	12,59	122–124	
XIX.		$C_{21}H_{30}N_3O_6$	417,4	10,07	10,15	216–218	

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Nr.	R ₁	Summenformel	Mol.-Gew.	N-Analyse in % ber.	N-Analyse in % gef.	Smp. °C	Lit.
XX.		C ₁₉ H ₂₄ NO ₄	332,2	4,21	4,29	162–164	
XXI.		C ₁₈ H ₂₂ NO ₄	318,2	4,40	4,51	123–125	
XXII.		C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₄	346,3	8,09	8,21	153–155	¹²⁾

¹²⁾ USA-Pat. 2870146, 2870145, 2870156.

besitzen. Sie sind zwar ungiftig, jedoch auch pharmakologisch wirkungslos. Diese Tatsache ist insofern interessant, als die Trimethylfluoranilino-gruppe bei den in 2,3-Stellung substituierten Chinazolonen⁹⁾ erstaunlich starke sedative Eigenschaften bedingte. Es war also zu erwarten, daß diese Gruppierung auch bei den Trimethoxybenzoylamiden die sedative Wirkung hätte steigern müssen. Dies ist allerdings nicht der Fall. Die Verbindung XIX zeigte starke analgetische Eigenschaften, welche diejenigen von Dimethylaminophenazon überlegen. Die Substanzen XXIII–IXL zeichneten sich bei geringer Toxizität durch erwähnenswerte analgetische Eigenschaften aus.

Beschreibung der Versuche

3,4,5-Trimethoxy-benzoyl-(2'-methyl-anilid) (I)

10,6 g 3,4,5-Trimethoxybenzoesäure und 5,4 g (= 6,4 ml) o-Toluidin wurden in 25 ml Benzol gelöst. Nach 5–10 Minuten Rühren wurden bei gewöhnlicher Temperatur tropfenweise 6 ml Phosphoroxychlorid unter Rühren zugesetzt. Die Temperatur stieg hierbei auf 50/60 °C. Nun wurde noch 30–40 Minuten auf dem Wasserbade erwärmt, wobei eine lebhafte Chlorwasserstoffentwicklung sich abspielte und ein kristalliner Niederschlag sich abschied. Es wurde erkalten gelassen, Benzol wurde abdekantiert und der kristalline Rückstand mit 40–60 ml Wasser ausgekocht, es wurde filtriert und die Kristalle erneut in Wasser suspendiert und mit einer 10proz. Natriumbicarbonatlösung versetzt, bis sich kein Kohlendioxyd mehr entwickelte. Nun wurde abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Roh-

⁹⁾ J. KLOSA, J. prakt. Chem. 4, 85 (1961).

Tabelle 2 (Fortsetzung)

Nr.	R	Summenformel	Mol.-Gew.	N-Analyse in % ber.	N-Analyse in % gef.	Smp °C	Lit.
XXXI.	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} \begin{array}{c} \text{O} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array}$	$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3$	330,2	17,27	17,20	171–173	
XXXII.	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$	302,2	18,54	18,66	181–183	
XXIV.	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}-\text{CH}_2 \\ \\ \text{Br} \end{array}$	$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{BrN}_3\text{O}_2$	400,3	15,00	15,21	153–155	
XXXV.	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{Br} \end{array}$	$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{O}_2$	338,3	12,42	12,55	210–122	
XXXVI.	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{HC} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{BrN}_3\text{O}_2$	366,3	11,47	11,53	195–197	
XXXVII.	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}-\text{CH}_2 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_3$	337,2	12,46	12,41	186–188	
XXXVIII.	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	$\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2$	397,3	10,57	10,63	206–208	
IXL.	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2$	349,2	12,03	12,15	104–106	

ausbeute 15 g, Smp.: 126–128 °C, aus 60proz. Methanol umkristallisiert, Smp.: 138–140 °C, Ausbeute etwa 12 g.

$C_{17}H_{19}NO_4$ (301,2) ber.: C 67,77%; H 6,31%; N 4,65%;
gef.: C 67,82%; H 6,36%; N 4,52%.

3,4,5-Trimethoxy-benzoyl-morpholinoamid (II)

10,6 g Trimethoxybenzoesäure wurden in 25 ml Benzol eingetragen. Hinzu wurden zuerst 6 ml Morpholin, dann 8 ml Triäthylamin gefügt. Nun wurden langsam unter Rühren 6 ml Phosphoroxchlorid derart zugetropft, daß die Temperatur nicht über 60 °C stieg. Nach Beendigung der Zugabe des Phosphoroxchlorids wurde noch zwei Stunden unter Rückfluß gekocht. Aus der klaren Lösung wurde sodann Benzol abdestilliert, zweckmäßig im Vakuum. Der ölige Rückstand erstarrte nach einigen Stunden Stehen zu würfelförmigen, fast farblosen Kristallen, die aus 60proz. Methanol umkristallisiert wurden. Smp.: 113 bis 115 °C. Ausbeute etwa 10 g.

$C_{13}H_{13}NO_5$ (269,2) ber.: C 57,96%; H 7,06%; N 5,20%;
gef.: C 58,04%; H 7,11%; H 5,15%.

Die Aufarbeitung des öligen Rückstandes war auch derart möglich, daß dieser mit Wasser versetzt wurde, sodann mit Natriumcarbonat neutralisiert wurde. Nach mehrstündigem Stehen schieden sich schöne, würfelförmige Kristalle ab. Diese Substanz, die bisher aus 3,4,5-Trimethoxybenzoylchlorid oder deren Ester und Morpholin erhalten worden ist¹⁰⁾, zeichnet sich durch hervorragende therapeutische Eigenschaften aus¹¹⁾.

4-(Pyridin-4-carbonsäureamido)-2,3-dimethyl-1-phenyl-pyrazolon-(5) (III)

100 g 4-Amino-1-phenyl-2,3-dimethyl-pyrazolon-(5) wurden in 250 ml Toluol gelöst. In diese Lösung wurden 62 g Isonikotinsäure eingetragen. Nun wurde unter gutem Rühren auf 50–60 °C erhitzt. Man ließ nun innerhalb 25 Minuten 50 ml Phosphoroxchlorid einfließen, wobei die Temperatur bis zum Sieden des Toluols stieg, gleichzeitig entwickelte sich Chlorwasserstoff und es setzte sich eine dicke, rötlich gefärbte klebrige Masse ab. Nach Beendigung der Phosphoroxchloridzugabe wurde noch 30 Minuten bis zum Sieden erhitzt. Daraufhin wurde erkalten gelassen, Toluol abdekantiert und die rötlich gefärbte Masse in 400 ml heißem Wasser gelöst. Es wurde filtriert und das Filtrat mit 20proz. Soda-lösung neutralisiert. Das neue Amid fiel in schönen, farblosen Kristallen aus. Roh-Ausbeute 155 g, Smp.: 268–270 °C; durch Lösen in verdünnter Salzsäure und Neutralisieren mit Soda kann es gereinigt werden oder durch Umkristallisieren aus heißem Methanol oder Äthanol. Smp.: 272–274 °C.

$C_{17}H_{18}N_4O_2$ (308,5) ber.: C 66,23%; H 5,19%; N 18,13%;
gef.: C 66,21%; H 5,4 %; N 18,24%.

Analog wurden die in Tab. 1 und 2 (IV–IXL) beschriebenen Amide dargestellt. Diese Amide sind in Wasser unlöslich bis schwer löslich, gut löslich in Alkoholen, unlöslich in Äther und schwer löslich in Benzol und Toluol.

Analog sind schließlich folgende Amide hergestellt worden, die sich in die Formeln der Tab. 1 und 2 nicht einordnen lassen:

¹⁰⁾ Brit. Pat. 872350.

¹¹⁾ J. BORSY, Therap. Hungarica 8, 3 (1960); T. MAYNAR ebenda 8, 9 (1960); Z. BÖCZÖRMÉNYI, ebenda 8, 13 (1960).

3,4,5-Trimethoxybenzoyl-(2,2,6,6-tetramethylpiperidid) (XL)

Smp.: 122–124 °C. Ausbeute 25%.

$C_{19}H_{29}NO_4$ (335,3) ber.: C 68,06%; H 8,65%; N 4,18%;
gef.: C 68,13%; H 8,61%; N 4,23%.

3,4,5-Trimethoxybenzoyl-piperidid (XLI)

Öl, Kp. 0,2 = 123 °C, Ausbeute 65%.

$C_{15}H_{21}NO_4$ (279,2) ber.: C 64,52%; H 7,52%;
gef.: C 64,48%; H 7,55%.

3,4,5-Trimethoxybenzoyl-(N-methyl-piperazin)-amid (XLII)

Farblose Kristalle, Smp.: 80–82 °C, Ausbeute 35%.

$C_{15}H_{23}N_2O_4$ (294,2) ber.: N 9,52%;
gef.: N 9,59%.

Pyridin-2-carbonsäure-(2,6-dimethyl-anilid) (XLIII)

Aus 2,6-Dimethylanilin und Pyridin-2-carbonsäure = farblose Kristalle, Smp.: 103–105 °C, Ausbeute 60%.

$C_{14}H_{14}N_2O$ (226,2) ber.: N 12,39%;
gef.: N 12,25%.

Pyridin-3-carbonsäure-(2,6-dimethyl-anilid) (XLIV)

Aus Pyridin-3-carbonsäure und 2,6-Dimethylanilin farblose Kristalle. Smp.: 112 bis 114 °C, Ausbeute 80%.

$C_{18}H_{14}N_2O$ (226,2) ber.: N 14,39%;
gef.: N 14,41%.

Pyridin-4-carbonsäure-(2,6-dimethyl-anilid) (XLV)

Aus Pyridin-4-carbonsäure und 2,6-Dimethylanilin = farblose Nadeln, Smp.: 160 bis 162 °C, Ausbeute 55%.

$C_{14}H_{14}N_2O$ (226,2) ber.: N 12,39%;
gef.: N 12,35%.

Pyridin-2-carbonsäure-(p-äthoxy-anilid) (XLVI)

Aus Pyridin-2-carbonsäuren und p-Phenetidin, farblose Nadeln aus 80proz. Methanol, Smp.: 120–122 °C, Ausbeute 60%.

$C_{14}H_{14}O_2N_2$ (242,2) ber.: N 11,58%;
gef.: N 11,55%.

Pyridin-3-carbonsäure-(p-äthoxyanilid)¹⁴ (XLVII)

Aus Pyridin-3-carbonsäure und p-Phenetidin, Ausbeute 65%, Smp.: 172–174 °C, Hydrochlorid: Smp.: 204–206 °C.

$C_{14}H_{14}O_2N_2$ (242,2) ber.: N 11,58%;
gef.: N 11,62%.

Pipecolinoyl-(2,6-dimethylanilid) (XLVIII)

Aus Pipecolinsäure und 2,6-Dimethylanilin, Ausbeute 65%. Smp.: Hydrochlorid 266–268 °C¹⁷⁾.

$C_{14}H_{20}N_2O \cdot HCl$ (268,5) ber.: C 62,60%; H 7,90%; N 10,40%;
gef.: C 62,57%; H 7,93%; N 10,53%.

N-Methyl-pipecolinoyl-(2,6-dimethyl)-anilid (XLVIII)

Aus N-Methylpipecolinsäure und 2,6-Dimethylanilin. Am besten kristallisiert das Hydrojodid, farblose Kristalle, Smp.: 216–218 °C.

$C_{15}H_{22}N_2 \cdot HJ$ (358,3) ber.: C 50,28%; H 6,42%; N 7,82%;
gef.: C 50,21%; H 6,39%; N 7,61%.

3,4,5-Trimethoxybenzoyl-(2-methyl-3-phenyl-piperidid) (L)

12 g 3,4,5-Trimethoxybenzoylchlorid wurden in eine Lösung von 17,7 g 2-Methyl-3-phenyl-morpholin in 30 ml absolutem Benzol unter Kühlung eingetragen; daraufhin 30 Minuten unter Rückfluß auf dem Wasserbade erhitzt, dann wurde im Vakuum alles eingedampft und der Rückstand mit 2n-Salzsäure aufgenommen. Der nicht gelöste Teil wurde abfiltriert, der zuerst als Öl anfällt und langsam kristallin wird, erneut in Wasser suspendiert und mit Natriumbicarbonat auf pH 7,5 umgestellt. Die Kristalle wurden abfiltriert und mit Wasser gewaschen und aus 80proz. Methanol umkristallisiert, farblose Nadeln, Ausbeute 10 g. Smp.: 87–89 °C.

$C_{21}H_{26}NO_5$ (372,3) ber.: C 67,74%; H 6,99%;
gef.: C 67,66%; H 7,02%.

¹⁷⁾ H. RINDERKNECHT, *Helv. chim. Acta* **42**, 1326 (1959).

Berlin-Zehlendorf, Privat-Forschungslabor.

Bei der Redaktion eingegangen am 23. Mai 1962.