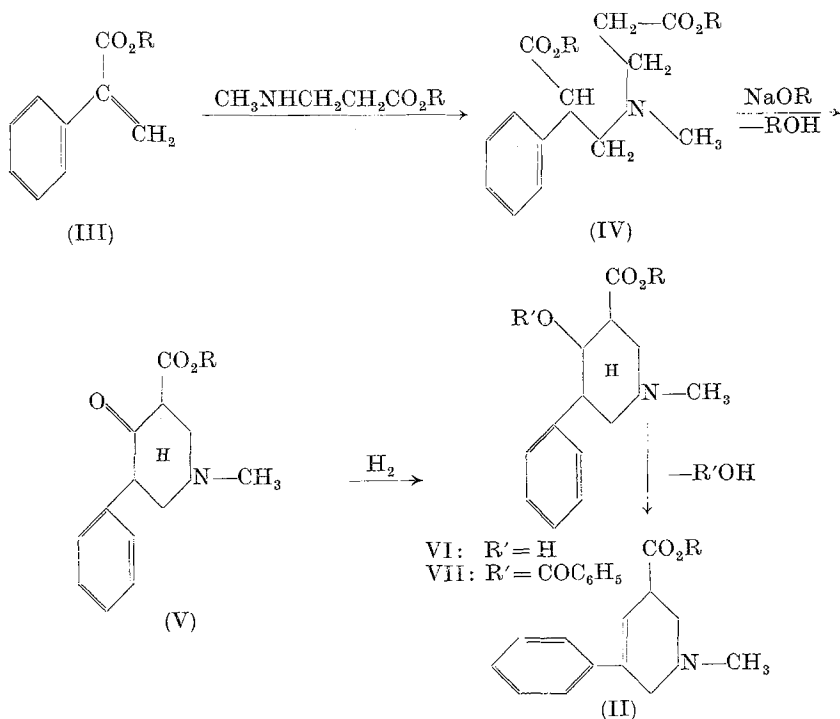


logische Wirkung mit gewisser Wahrscheinlichkeit erwartet werden kann. So hat es auch nicht an Versuchen gefehlt, einen Ersatz für die Lysergsäure in vereinfachten Analogon zu finden, wobei den Forschern auf diesem Gebiet ein im Vergleich zu den hochwirksamen synthetischen Produkten der Morphinreihe nur geringer Erfolg beschieden war.

Hier seien Versuche geschildert, als ein vereinfachtes Analoges einen N-Methyl-5-phenyl- Δ^4 -piperidein-carbonsäureester-(3) aufzubauen, in dem die Ringe A + D der Lysergsäure nachgeahmt sind.

Der im Prinzip einfachste Weg, den Ester (II) mit Hilfe einer *Mannich*-Kondensation aus Phenylacetaldehyd, β -Methylaminopropionsäureester und Formaldehyd aufzubauen, ergab nicht das gewünschte Reaktionsprodukt.

Wir wählten deshalb eine vom Atropasäureester (III) ausgehende Syntheseroute, die zwar über mehrere Stufen führt, die jedoch in den einzelnen Stufen gute Ausbeute erwarten ließ.



Die Addition des Methylaminopropionsäureesters an den Atropasäureester (III) wurde unter Eisessigkatalyse ausgeführt (Vers. 1) und lieferte 50–60% d. Th. des gewünschten Additionsproduktes (IV), welches durch *Dieckmann*-Kondensation mit Na-Äthylat in Benzol

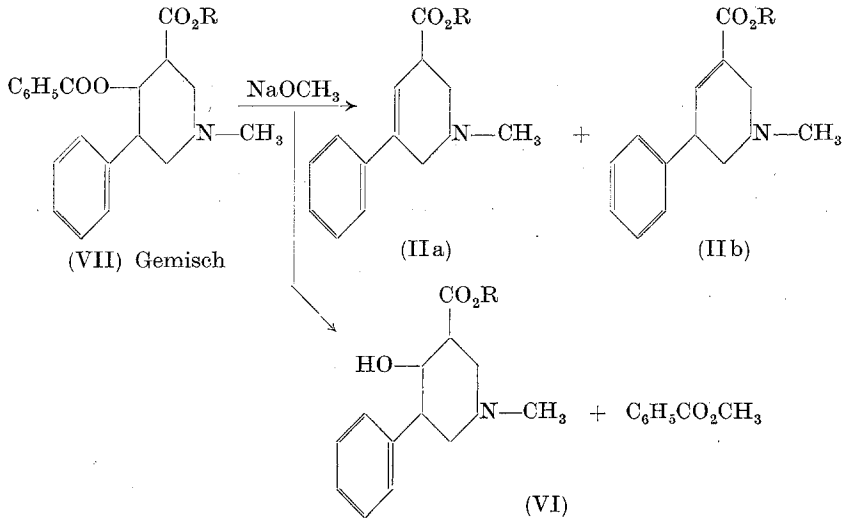
(Vers. 2) glatt in das Piperidon (V) (80 % d. Th.) übergeführt werden konnte. Die Konstitution von (V) ist durch Analyse des Chlorhydrates, Löslichkeit in Natronlauge und Eisenchloridreaktion sichergestellt; Phenylhydrazin, mit (V) in alkoholischer Lösung zur Reaktion gebracht lieferte in 40% Ausbeute das erwartete Phenylpyrazolon (VIII) (Vers. 7). Einen komplizierten Verlauf nimmt die Einwirkung von Hydrazin auf den Ketoester (V). Es konnte kein Pyrazolon isoliert werden. Das schön kristalline Reaktionsprodukt (50% d. Th.) hatte nach der Elementaranalyse die Zusammensetzung $C_{23}H_{31}N_7O_2$ (Vers. 8).

Die Reduktion der Ketocarbonylgruppe im cyclischen β -Ketoester (V) wurde anfangs mit Aluminiumamalgam in Essigester durchgeführt (Vers. 3). Da jedoch die Al-Amalgamreduktion aus unbekanntem Gründen bei etwa der Hälfte der Ansätze versagte, wobei das Ausgangsprodukt aus diesen Ansätzen quantitativ zurückgewonnen werden konnte, wurde später mit Natriumborhydrid in Methanol reduziert (K. H.-Ö.) (Vers. 4). Durch Behandlung des Reaktionsproduktes mit methanolischer Salzsäure wurde der Borkomplex zerstört und zugleich Umesterung zum Methyl ester vollzogen. Durch fraktionierte Kristallisation wurden zwei von den vier möglichen racemischen 5-Phenyl-4-hydroxy-N-methyl-piperidincarbonsäure-(3)-methyl estern (VI) in kristallisierter Form erhalten. Aus dem öligen Eindampfrest der Mutterlauge (mit negativer Eisenchloridreaktion; 50% des eingesetzten Materials) konnte selbst durch chromatographische Trennung der Petrolätherlösung an Aluminiumoxyd keine weitere einheitliche Verbindung isoliert werden. Da aus sämtlichen Isomeren durch Dehydratation nur zwei doppelbindungs-isomere Olefine (IIa, IIb, vgl. Formelübersicht) zu erwarten waren, wurde das Gemisch der Hydroxyverbindungen benzoyliert (Vers. 5). Eine chromatographische Trennung des Reaktionsgemisches aus Benzol/Petroläther lieferte drei diastereomere Benzoate (VII) und die eine der beiden kristallisierten Hydroxyverbindungen (VIa), welche sich, auch als Reinprodukt eingesetzt, unter den Reaktionsbedingungen nicht benzoylieren ließ. Die Reduktion von (V) liefert somit alle 4 möglichen Racemate und verläuft sterisch uneinheitlich.

Zur Benzoesäureabspaltung wurde das Gemisch der Benzoate mit 1 Mol Natriummethylat in Äther behandelt (Vers. 6). Die öligen basischen Reaktionsprodukte wurden im Vakuum fraktioniert und die bei 100—110°/0,5 mm übergehende Fraktion (40% d. Th.) aus Petroläther an Aluminiumoxyd mehrmals chromatographiert. Jeweils die mittleren Fraktionen wurden weiter gereinigt und lieferten schließlich zwei isomere, kristallisierte ungesättigte Chlorhydrate (IIa, IIb) der gewünschten Bruttoformel. In den leichter und den schwerer löslichen Anteilen wurden neben geringer Menge an Benzoaten (VII) die beiden oben bereits beschriebenen kristallisierten Hydroxyverbindungen (VI

aufgefunden. In den neutralen Reaktionsprodukten war Benzoesäuremethylester enthalten. Aus den sauren Anteilen wurde Benzoesäure (33% d. Th.) isoliert. Eine katalyt. Hydrierung eines Teiles der zur chromatographischen Reinigung eingesetzten Fraktion lieferte eine Wasserstoffaufnahme von 60% d. Th.

Aus diesen Befunden ergibt sich eine Gesamtausbeute an den beiden Δ -isomeren Estern von etwa 25% und als Nebenreaktion eine Umesterung des eingesetzten Benzoesäureesters in Benzoesäuremethylester und freie Hydroxyverbindung (VI).



Aus den übrigen 60% an eingesetztem Material wurden 15% Benzoesäure rückgewonnen, während der Rest teilweise aus verharzten Produkten bestand und teilweise an der Carboxylgruppe verseift war. Aus den letzteren Anteilen wurden durch Nachveresterung 25% d. Th. des Gemisches der Hydroxyverbindungen (VI) erhalten.

Der Firma Hoffmann-La Roche A. G., Basel und Wien, sei für die Förderung dieser Arbeit herzlich gedankt.

Experimenteller Teil

Versuch 1: Addition des β -Methylaminopropionsäureäthylesters (vgl. u. a. K. Morsch³) an Atropasäureäthylester⁴; (III) \rightarrow (IV).

48,4 g β -Methylaminopropionsäureäthylester wurden mit 9,5 ml Eisessig am Rückflußrohr erwärmt (Wasserbad). In die warme Lösung wurden 67 g Atropasäure-äthylester portionenweise im Laufe einer Stde. eingetragen

³ K. Morsch, Mh. Chem. **63**, 220 (1934).

⁴ H. Schinz und M. Hinder, Helv. chim. acta **30**, 1349 (1947).

und der Ansatz noch weitere 11 Stdn. am Wasserbad erwärmt. Das resultierende rote Öl wurde 3mal mit Wasser gewaschen und dann in Äther aufgenommen. Die Waschwässer wurden mit KHCO_3 alkalisch gemacht und ausgeäthert. Den vereinten Ätherlösungen wurden die basischen Anteile durch wiederholtes Durchschütteln mit konz. Weinsäurelösung entzogen und die wäßrige Tartratlösung zur Entfernung der neutralen Anteile mit Äther durchgeschüttelt. Die Base wurde dann mit KHCO_3 in Freiheit gesetzt und in Äther aufgenommen. Nach Abdampfen des Äthers hinterblieb ein rötlich-braunes Öl (IV); 59 g (51% d. Th.).

Versuch 2: *Dieckmann-Kondensation* von (IV) zu (V).

14 g Na-Pulver wurden unter absol. Benzol mit 34 g absol. Alkohol in Na-Alkoholat übergeführt, 59 g der Rohbase aus dem vorhergehenden Versuch zugemischt und unter Stickstoff 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz gefroren, kalt mit überschüssiger 10proz. HCl vermischt, im Scheidetrichter getrennt, das mit HCl nochmals gewaschene Benzol verworfen und schließlich die sauren wäßrigen Anteile mit Äther von Neutralstoffen befreit. Die vorsichtig in der Kälte mit K_2CO_3 in Freiheit gesetzte Base wurde in Äther aufgenommen. Sie hinterblieb nach Abdampfen des Äthers als bräunlich gefärbtes Öl, aus dem in Ätherlösung mit Äther/HCl 44,5 g (78% d. Th.) Chlorhydrat gewonnen wurden; Schmp. 142—146° (unscharf). Die ölige Ketobase (V) ist etwas in starker Pottasche und gut in kalter n KOH löslich und daraus bei raschem Arbeiten durch Ansäuern mit verd. Essigsäure regenerierbar. $n_D^{21,5} = 1,5430$, Eisenchloridreaktion dunkelrot. Das *Chlorhydrat* kristallisierte aus Äthylacetat in feinen Nadeln.

Zur Analyse gelangte das analog erhaltene *Methylesterchlorhydrat* vom Schmp. (u. Zers.) 139—147°.

$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl}$ (283,75). Ber. C 59,26, H 6,40, N 4,94, CH_3O 10,94, Cl 12,50.
Gef. C 59,46, H 6,52, N 4,83, CH_3O 10,97, Cl 12,46.

Versuch 3: Reduktion von (V) zu (VI) (Stereoemengemisch) mit Al-Amalgam.

12 g 4-Piperidincarbonsäureäthylester-chlorhydrat (V) wurden in einer Reibschale mit 3,6 g wasserfr. Na-Acetat innig verrührt, der entstandene rötlich gefärbte Brei mit Essigester digeriert und das ausgeschiedene NaCl abgesaugt; da es noch Eisenchloridreaktion zeigte, wurde es noch einmal mit Na-Acetat verrieben, mit Essigester ausgezogen und abgenuscht.

2,5 g Al-Folie wurden in üblicher Weise amalgamiert und in 150 ml Essigester suspendiert. Die vereinigten Essigesterlösungen des Ketocarbonesteracetats (V) wurden im Laufe von $\frac{3}{4}$ Stdn. unter Rühren zutropfen gelassen. Nach 3 Stdn. wurden weitere 2,5 g Al-Amalgam zugesetzt, 3 Stdn. gerührt und über Nacht stehen gelassen. Am nächsten Morgen wurden nochmals 2,5 g Al-Amalgam zugesetzt und 3 Stdn. gerührt, dann im Abstand von je 1 Stde. 2mal 1 ml Wasser zugegeben und 5 Stdn. unter Rühren am Rückfluß gekocht. Nach Erkalten wurde durch ein Kohlefilter abgesaugt und der Essigester abdestilliert. Der stark essigesterhaltige Eindampfrest, der noch eine positive Eisenchloridreaktion zeigte, wurde in Äther aufgenommen und 8mal mit 8proz. NaOH durchgeschüttelt. Die gewaschene Ätherlösung wurde dann 15 Min. mit krist. $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8 \text{H}_2\text{O}$ geschüttelt, das Bariumhydroxyd abfiltriert und der Äther nach Trocknen abdestilliert. Rückstand 7,61 g eines gelben, sehr zähen Öles (72,6% d. Th.). Die Eisenchloridreaktion war äußerst schwach, das pH in wäßr. alkohol. Lösung 7—8.

Das ölige Reduktionsprodukt wurde in absol. Äther aufgenommen, etwas Aceton zugesetzt und mit Äther/HCl das *Chlorhydrat*-gemisch gefällt. Dieses ist in Aceton ziemlich schwer löslich, läßt sich daraus umkristallisieren und fällt dabei in Form von farblosen Nadeln vom Schmp. 115—120° an. Schwerlöslich in CHCl₃, löslich in Alkohol. Zur Analyse wurde aus Aceton umkristallisiert.

C₁₅H₂₁NO₃ · HCl (299,79). Ber. C 60,09, H 7,40, N 4,67.
Gef. C 59,67, H 7,56, N 4,50.

Die alkal. Auszüge der Ätherlösung wurden mit 2 n HCl unter Kühlung neutralisiert, mit Sodalösung alkalisch gemacht und ausgeäthert. Es konnten auf diese Weise 0,88 g Ketobase (V) (8,4% d. Th.) zurückgewonnen werden, deren *Chlorhydrat* einen Schmp. von 144—148° zeigten.

Versuch 4: Reduktion von (V) zu (VI) mit NaBH₄. Isolierung zweier einheitlicher Racemate (VIa) und (VIb).

20 g (V) (Base) wurden in 30 ml Methanol gelöst und innerhalb ½ Stde. portionenweise mit 1,5 g NaBH₄ versetzt, wobei gelegentlich unter der Wasserleitung gekühlt wurde. Nach eintägigem Stehen bei Zimmertemp. wurden 100 ml HCl-gesättigtes Methanol zugegeben und 5 Stdn. am Wasserbad gekocht. Die in üblicher Weise isolierten Basen (15,5 g, d. s. 78% d. Th.) wurden in Methanol (100 ml) durch Erwärmen gelöst. Beim Abkühlen kristallisierten 3,2 g (16% d. Th.) des einen kristallinen Isomeren (VIa) aus. Die Verbindung zeigte nach 2maligem Umkristallisieren aus Methanol einen Schmp. von 178° und wurde zur Analyse aus Methanol/Äther umkristallisiert.

C₁₄H₁₉NO₃ (249,3). Ber. C 67,44, H 7,68, N 5,62.
Gef. C 67,76, H 7,72, N 5,46.

Zur Mutterlauge wurde so viel Wasser gegeben, daß bei Zimmertemp. noch keine Trübung auftrat. Nach einigen Tagen im offenem Gefäß kristallisierten 4,2 g farblose Nadeln, welche von 60—90° schmolzen. Durch mehrmalige Kristallisation aus Äther/Petroläther wurde die Verbindung (VIb) vom Schmp. 99° gewonnen, welche zur Analyse aus Petroläther umkristallisiert wurde.

C₁₄H₁₉NO₃ (249,3). Ber. C 67,44, H 7,68, N 5,62.
Gef. C 68,05, H 7,80, N 5,40.

Versuch 5: Benzoylierung zu (VII).

10 g des rohen Basengemisches aus Vers. 4 wurden in 20 ml Pyridin gelöst und zur abgekühlten Mischung von 7 ml Benzoylchlorid in 20 ml Pyridin langsam zugetropft. Nach 1 Stde. bei Zimmertemp. wurde unter Stickstoffatmosphäre 4 Stdn. am siedenden Wasserbade gehalten. Dann wurde abgebrochen, das Pyridin im Vak. abdestilliert und der Rückstand in üblicher Weise auf Basen aufgearbeitet, welche durch Destillieren (Sdp. 160—180°/0,5 mm) gereinigt wurden. (Dabei wurde keine Benzoessäureabspaltung beobachtet.) Aus dem zähflüssigen, farblosen Destillat (9,2 g, d. s. 67% d. Th.) kristallisierten nach Ätherzugabe 0,6 g der bei 178° schmelzenden Hydroxyverbindung von Versuch 4 aus; (aus einem Benzoylierungsversuch, bei welchem die reine Hydroxyverbindung vom Schmp. 178° eingesetzt wurde, wurde ebenfalls kein Benzoat erhalten, sondern nur Ausgangsmaterial [60% d. Th.] zurückgewonnen).

3,5 g des Destillates wurden in Benzol/Petroläther (7:1) gelöst und an einer Aluminiumoxydsäule mit dem gleichen Lösungsgemisch chromato-

graphiert. Aus den Eindampfrückständen des in 10 Fraktionen aufgefangenen Eluates wurden mit Methanol-HCl-Äther die *Chlorhydrate* gefällt, welche aus Methanol/Äther umkristallisiert wurden. Nach mikroskopischem Bild und Schmelzpunkt zeichneten sich 3 Fraktionen ab, deren reinste Anteile auf Analysenpräparate verarbeitet wurden. Die um die Spitzen liegenden Fraktionen wurden zur Ausbeutebestimmung vereinigt und erneut umkristallisiert. Von dem die Säule als erstes verlassenden Benzoat wurden ca. 50% des aufgebrauchten Materials erhalten (VIIa).

Benzoat (VIIa): Chlorhydrat: Nadeln aus Methanol/Äther, Schmp. 187—190°.

$C_{21}H_{23}NO_4 \cdot HCl$ (389,97). Ber. C 64,69, H 6,21, N 3,59.
Gef. C 65,15, H 6,16, N 3,55.

Benzoat (VIIb): Chlorhydrat: Prismen aus Methanol-Äther, Schmp. 212—215.

Gef. C 64,76, H 6,20.

Benzoat (VIIc): Chlorhydrat: Nadeln aus Methanol-Äther, Schmp. 220—222°. Die Mischprobe mit VIIb ergab Depression.

Gef. C 64,62, H 6,11.

Versuch 6: Benzoesäureabspaltung zu den isomeren 5-Phenyl-N-methyl-piperidincarbonsäuremethylestern-(3) (IIa und b).

0,55 g Na wurden in 160 ml Äther durch Zugabe von 1 ml Methanol in Natriummethylat übergeführt. Zur Natriummethylatsuspension wurden 7 g des rohen 1mal destillierten Benzoylierungsproduktes aus Vers. 5 gegeben und die Reaktionsmischung unter Feuchtigkeitsausschluß 5 Stdn. am Rückflußkühler erhitzt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wurde mit 2mal 10 ml Wasser durchgeschüttelt. Aus der wäßrigen Phase wurde durch Ansäuern mit HCl 0,9 g Benzoesäure (33% d. Th.) erhalten. Das salzsaure Filtrat (verseifte Aminosäureester) wurde im Vak. zur Trockene eingedampft, der Eindampferest zur Rückveresterung mit methanol. HCl 5 Stdn. rückflußerhitzt. Es wurde in üblicher Weise auf Basen aufgearbeitet und die Esterfraktion durch Destillation gereinigt. 1,3 g einer bei 110—120°/0,5 mm siedenden Fraktion mit negativer Permanganatreaktion wurden erhalten, aus welcher eine geringe Menge der bei 99° schmelzenden Hydroxyverbindung (VIb) durch Kristallisation aus Petroläther isoliert werden konnte.

Die mit Wasser ausgeschüttelte Ätherphase der Natriummethylatbehandlung (unverseifter Aminosäureester) lieferte 3,2 g eines Rohbasengemisches, aus welchem durch Destillation bei 0,5 mm Hg 1,54 g einer zwischen 100—110° siedenden Fraktion gewonnen wurde, welche starke Doppelbindungsreaktionen gab. Eine höher (bei 140—160°) übergehende Fraktion (1,05 g) erwies sich als Isomerengemisch der eingesetzten Benzoate.

0,25 g der niedrig siedenden Fraktion (Sdp. 100—110°) wurden in Alkohol mit Pd/C als Katalysator hydriert, wobei eine Wasserstoffaufnahme von 9,5 ml (60% d. Th.) abgelesen wurde (H_2 gibt nur Minimalwert).

Daraufhin wurde der Rest der die olefinischen Bestandteile enthaltenden Fraktion (1,25 g) in wenig Petroläther gelöst und an einer Säule aus 50 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Als Eluierungsmittel wurde Petroläther verwendet. Es wurden Fraktionen von jeweils 10 ml aufgefangen. Die ersten und letzten Fraktionen, in welchen 0,4 g (30%) der eingesetzten Menge enthalten waren, gaben nur schwache Doppelbindungsreaktionen. Die mittleren

Fractionen wurden getrennt in die Chlorhydrate übergeführt. Es konnte aber bei keiner Fraktion eine Kristallisation erreicht werden. Daraufhin wurde die chromatographische Trennung der wieder in die Basen übergeführten mittleren Fractionen noch 2mal wiederholt. Die daraus zunächst als Öl erhaltenen *Chlorhydrate* wurden in wenigen Tropfen Methanol und wenigen ml Äther gelöst und die Lösungen mit soviel Petroläther versetzt, daß bei Zimmertemp. noch keine Trübung auftrat, und der Kristallisation bei Zimmertemp. überlassen. Aus Fraktion 3—6 kristallisierten nach einigen Tagen Nadeln vom Schmp. 135—145° aus. Der Schmp. konnte nach 2maliger Umkristallisation aus Methanol/Äther auf 144—149° gehoben werden. Zur Analyse wurde aus Methanol/Äther umkristallisiert.

$C_{14}H_{17}NO_2 \cdot HCl$ (267,75). Ber. C 62,80, H 6,78, N 5,23.

Gef. C 62,37, H 6,80, N 5,27.

$C_{14}H_{19}NO_3 \cdot HCl$ (285,77). Ber. C 58,84, H 7,06, N 4,90.

Spektrum ($CHCl_3$ -Lösung): Estercarbonyl, 5,75 μ .

Aus Fraktion 8—10 kristallisierten einige mg eines Isomeren in Nadeln vom Schmp. 175—192°.

Zur Analyse wurde ebenfalls aus Methanol/Äther gereinigt.

$C_{14}H_{17}NO_2 \cdot HCl$ (267,75). Ber. C 62,80, H 6,78. Gef. C 61,36, H 6,44.

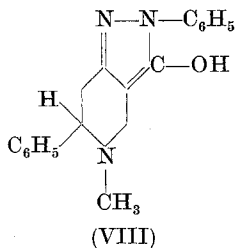
Schließlich wurden noch die neutralen Anteile der Natriummethylatbehandlung untersucht. Aus diesen wurde durch Destillation ein dünnflüssiges Öl mit Estergeruch (Sdp. 60—80°/1 mm im Kugelrohr) abgetrennt, welches durch alkal. Verseifung in Benzoesäure übergeführt wurde.

Versuch 7: Phenylpyrazolon (VIII) aus dem Ketoester (V) mit Phenylhydrazin.

5 g Ketoester wurde in 50 ml absol. Äthanol gelöst, auf -20° abgekühlt und 2 g Phenylhydrazin zugegeben. Nach 8täg. Stehen bei -20° wurde noch 1 Tag bei Zimmertemp. ausreagieren gelassen. Das Reaktionsprodukt, welches sich in mikrokristalliner, schwer filtrierbarer Form ausgeschieden hatte, wurde durch Zentrifugieren abgetrennt und zentrifugierend mit Äthanol gewaschen. Ausb. 4,8 g (40% d. Th.) eines farblosen mikrokristallinen Pulvers vom Schmp. 146°. Zur Analyse wurde aus Äthanol umkristallisiert.

$C_{19}H_{19}N_3O$ (305,37). Ber. C 74,73, H 6,27, N 13,76.

Gef. C 74,56, H 6,25, N 13,58.



Das Pyrazolon (VIII) ist in verd. wäbr. Mineralsäuren und verd. wäbr. Lauge leicht löslich, wenig löslich in Sodalösung beim Erhitzen, in Alkohol schwer löslich und in Äther unlöslich. $FeCl_3$ -Reaktion in Alkohol

grünschwarz. Aus Alkohol fällt mit Äther/HCl ein schmieriges *Chlorhydrat*, welches durch Umkristallisieren aus absol. Alkohol gereinigt wurde. Zersetzungspunkt 210—220°. Das Chlorhydrat ist in Alkohol mittelgut und in Wasser leicht löslich. Das amphotere Verhalten ist am besten mit der tautomeren Struktur (VIII) vereinbar.

Versuch 8: Ketoester (V) und Hydrazin.

3 g Ketoester wurde in 30 ml absol. Äthanol bei — 20° mit der äquivalenten Menge Hydrazinhydrat (0,6 g) versetzt und 4 Tage stehen gelassen. Das ausgeschiedene Kristallinat (1,7 g) wurde abfiltriert und zur Analyse aus Äthanol/Äther umkristallisiert. Farblose Kristalle. Schmp. 179° (Zers.).

$C_{26}H_{31}N_7O_2$ (473,6). Ber. C 65,94, H 6,60, N 20,70.
Gef. C 65,52, H 6,73, N 20,42.