

## Derivate des 1,3-Dioxolan-4-ons und des 1,3-Oxathiolan-5-ons\*

Von

**M. Pailer, W. Streicher und F. Takacs**

Aus dem Organisch-chemischen Institut der Universität Wien

und

**K. Mörsdorf**

Pharmakologisches Institut der Universität Bonn

(Eingegangen am 15. Januar 1968)

Es wird die Synthese einer Anzahl von 1,3-Dioxolan-4-onen und 1,3-Oxathiolan-5-onen beschrieben und über eine pharmakologische Prüfung dieser Substanzen berichtet.

Ester der Benzilsäure und verwandter Säuren mit basischen Aminoalkoholen sind wirksame Spasmolytica. Auch Ester, bei denen die OH-Gruppe der Benzilsäure mit verschiedenen Gruppen veräthert ist, zeigen spasmolytische Aktivität<sup>1</sup>.

Es war denkbar, daß bei einer Kombination der beiden funktionellen Eigenschaften Äther und Ester in einem Ring die spasmolytische Aktivität erhalten bleibt oder verstärkt wird. Einige wenige solcher Ringverbindungen, die Acetalacylale der Benzilsäure, (I), sind bekannt und werden aus der Säure und Aldehyden unter dem Einfluß von sauren Katalysatoren gebildet. Als solcher eignet sich besonders gasförmige HCl, wenn die Umsetzung in Eisessig durchgeführt wird<sup>2</sup>. Auf gleiche Weise lassen sich auch Acetal-acylale der Thiobenzilsäure herstellen<sup>3</sup> (II).

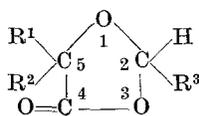
Bei Verwendung von Benzilsäure und Thiobenzilsäure sind R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> Phenyl.

\* Herrn Prof. Dr. J. W. Breitenbach mit den besten Wünschen zum 60. Geburtstag gewidmet.

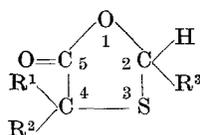
<sup>1</sup> J. Klossa, J. prakt. Chem. [4] **26**, 32 (1964).

<sup>2</sup> A. Bistrzycki und B. Brenken, Helv. Chim. Acta **3**, 468 (1920).

<sup>3</sup> A. Bistrzycki und B. Brenken, Helv. Chim. Acta **3**, 447 (1920).



I



II

Um zu Verbindungen zu gelangen, die den wirksamen Estern der Benzilsäure entsprechen, muß  $R^3$  eine mit einem basischen Rest substituierte Alkylgruppe sein. Zur Herstellung entsprechender Verbindungen müßten also Aldehyde, die mit basischen Gruppen substituiert sind, mit den Säuren umgesetzt werden. Solche Amino-Aldehyde sind aber im allgemeinen zu wenig stabil und neigen zur Selbstkondensation; es müßten also geeignete Derivate dieser Aldehyde eingesetzt werden, von denen die leicht zugänglichen Acetale sich als gut brauchbar erwiesen. Sie ließen sich unter ähnlichen Reaktionsbedingungen wie die nicht basischen Aldehyde zu den gewünschten Ringverbindungen umsetzen.

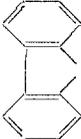
Wir haben nun eine größere Anzahl von Verbindungen der allgemeinen Formeln I und II hergestellt, wobei sowohl  $R^3$  als auch  $R^1$  und  $R^2$  variiert wurden. Die meisten dieser Verbindungen ließen sich erhalten, indem die Säure (10% Überschuß) mit der Aldehydkomponente in Eisessig gelöst und in die gerührte Lösung bei verschiedenen Temperaturen 1—3 Stdn. lang HCl-Gas eingeleitet wurde.

Lediglich die Herstellung der in  $\alpha$ -Stellung zur Acetalacylgruppierung alkylierten Verbindungen 7, 8 und 13 erforderte wesentlich längere Reaktionszeiten. Der Fortschritt der Reaktion konnte in diesen drei Fällen gaschromatographisch auf folgende Weise verfolgt werden:

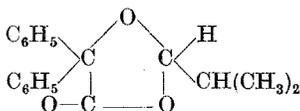
Nach verschiedenen Reaktionszeiten wurde aus der Reaktionslösung je 1 ml entnommen, mit festem  $\text{KHCO}_3$  neutralisiert, dann mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  verdünnt, und die Methylenchloridphase zur Entfernung der vorhandenen Benzilsäure mehrmals mit gesätt.  $\text{KHCO}_3$ -Lösung, dann mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen mit NaCl wurde das Verhältnis von Aldehyd zur gewünschten Ringverbindung durch Bestimmung der Flächen der entsprechenden Peaks im Gaschromatogramm bestimmt.

Als wichtigstes Ergebnis zeigte sich dabei, daß der Ringschluß sehr langsam verläuft, so daß bei 70—75° erst nach etwa 35 Stunden ein Gleichgewichtszustand erreicht wird, bei dem Aldehyd und Ringverbindung etwa in einem Verhältnis von 25 : 75 vorliegen. Längere Reaktionszeiten ändern dieses Verhältnis praktisch nicht mehr. Umsetzungen bei höheren Temperaturen als 70—75° mußten hier vermieden werden, da sich dabei in größerer Menge als unerwünschtes Nebenprodukt eine stickstofffreie Ringverbindung bildete. Dieses Nebenprodukt konnte nach

Tabelle 1. Verbindungen der allgemeinen Formel I

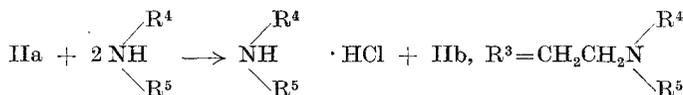
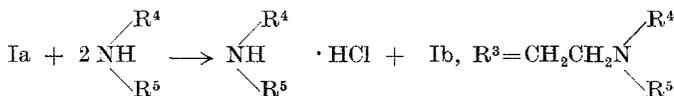
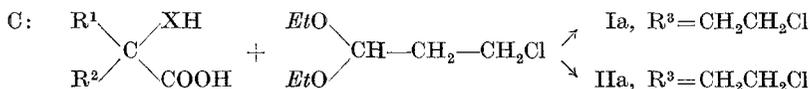
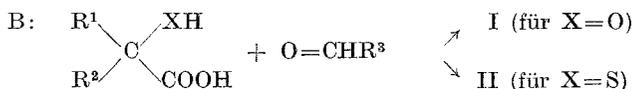
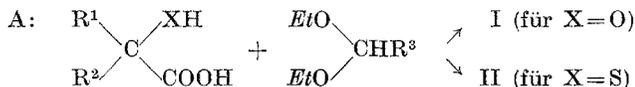
Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Methode	Schmp. des Hydrochlorids	Base, Sdp. (Schmp.)
1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	A	157--160	
2	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> -N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	A	147--149	
3	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> Cl	A		120--140/0,001
4	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	A	175--178	
5	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	A	166--173	
6	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	A, C	202--204	
7	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	B	---	
8	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	B	188--191	
9	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	p-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	A, B	72--74 (Zers.)	
10	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	β-Pyridyl	A	132--142	
11	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	A	187--190	
12	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	A	167--172	
13	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	B	173--176	
14	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	A	194--197	
15	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	p-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	A	163--165	
16			H	A, B	---	(131--132)
17			CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	A	202--204	
18	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -SCH <sub>3</sub>	A, B	---	Öl
19	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	C	---	2
20	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C	---	2

Abtrennung mittels Chromatographie auf einer Aluminiumoxidsäule und Reinigung durch Vakuumdestillation durch sein IR- und NMR-Spektrum und durch Analyse als 5,5-Diphenyl-2-isopropyl-1,3-dioxolan-4-on



identifiziert werden.

Bei der Methode A gingen wir von der entsprechenden Säure und einem Acetal aus. Für Methode B verwendeten wir die — in diesen Fällen stabilen — freien Aldehyde. Bei Methode C wurde zur Herstellung einiger basischer Ringverbindungen zunächst als Zwischenprodukt eine Chloralkyrlingverbindung hergestellt und diese anschließend mit einem sekundären Amin umgesetzt.



Die für die Synthese der Verbindungen **1**, **2**, **21** und **22** notwendigen Dialkylamino-acetaldehyd-diäthylacetale wurden nach Voet aus Bromacetaldehyd-diäthylacetal und dem entsprechenden sek. Amin dargestellt<sup>4</sup>, die für die Verbindung **4**, **5**, **6**, **11**, **12**, **14**, **15**, **17**, **24** und **25** benötigten basischen Propionaldehyd-diäthylacetale (die in der Literatur zum Teil noch nicht beschrieben sind) analog aus dem  $\beta$ -Chlorpropionaldehyd-diäthylacetal<sup>5</sup> und den entsprechenden sec. Aminen. Die Umsetzung

<sup>4</sup> R. Voet, Bull. Soc. Chim. France **45**, 61 (1929).

<sup>5</sup> Org. Synth., Coll. Vol. II, 137.

Tabelle 2. Verbindungen der allgemeinen Formel II\*

Nr.	R <sup>3</sup>	Methode	Schmp. des Hydrochlorids	Base, Sdp. (Schmp.)
21	CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	A	176—179	130/0,001 (66—68)
22	CH <sub>2</sub> -N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	A	148—153	130—140/0,001
23	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	A, C	—	130—140/0,001
24	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	A	161—164	130—140/0,005
25	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	A	161—166	120—130/0,001
26	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N $\left\{ \begin{array}{l} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} \right\}$ CH <sub>2</sub>	C	213—217	
27	p-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	A, B	Zers.	(122—123)
28	β-Pyridyl	A	Zers.	(97—99)
29	H	B	—	<sup>3</sup>
30	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	B	—	<sup>3</sup>

\* R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

kann ohne Solvens in einem Autoklaven oder drucklos in einem wasserfreien, höhersiedenden Lösungsmittel durchgeführt werden. Zur Synthese der Verbindungen **10** und **28** wurde das Di-n-butylacetal des Nicotinaldehyds eingesetzt, für die Verbindungen **7**, **8** und **13** wurden die in freier Form beständigen basischen α,α-Dimethylpropion-aldehyde<sup>6</sup> verwendet, für **18** der β-Methylthiopropionaldehyd<sup>7</sup>.

Die benötigten Säuren wurden nach bekannten Methoden gewonnen, Phenylcyclohexylglykolsäure (für die Verbindungen **11**, **12** und **13**) nach <sup>8</sup>, die Dicyclohexylglykolsäure (für Verbindung **14**) nach <sup>9</sup>, die p-Methoxyphenyl-phenylglykolsäure (für **15**) nach <sup>10</sup>, die Diphenylenglykolsäure (für **16** und **17**) nach <sup>11</sup> und die Thiobenzilsäure für die Verbindungen **21—30**) nach <sup>12</sup>.

Als wertvolles Hilfsmittel für die Kontrolle der Synthese erwies sich die Dünnschichtchromatographie. Die basischen Acetal-acylale ließen sich auf Kieselgel HF<sub>254</sub> (Merck) mit CHCl<sub>3</sub>, dem 2—10% Methanol zugegeben waren, gut chromatographieren und von den Ausgangsverbindungen unterscheiden. Die Sichtbarmachung erfolgte durch Fluoreszenzlöschung oder durch Besprühen mit *Dragendorff*-Reagenzien.

<sup>6</sup> C. Mannich, B. Lesser und F. Silten, Chem. Ber. **65 B**, 378 (1932).<sup>7</sup> J. R. Catch, A. H. Cook, A. R. Graham und Sir I. Heilbron, J. Chem. Soc. **1947**, 1611.<sup>8</sup> A. B. H. Funcke, R. F. Rekker, M. J. E. Ernstring, H. M. Tersteeg und W. Th. Nauta, Arzneimittelforsch. **10**, 767 (1960).<sup>9</sup> O. Neunhoeffter und F. Nerdel, Ann. Chem. **526**, 47 (1936).<sup>10</sup> C. D. Shacklett und H. A. Smith, J. Amer. Chem. Soc. **75**, 2654 (1953).<sup>11</sup> H. Staudinger, Ber. dtsh. chem. Ges. **39**, 3062 (1906).<sup>12</sup> H. Becker und A. Bistrzycki, Ber. dtsh. chem. Ges. **47**, 3149 (1914).

Die charakteristischste Bande der IR-Spektren der Acetalacylale ist die Carbonylbande. Sie liegt bei unseren 1,3-Dioxolanonen bei 1800 bis 1810  $\text{cm}^{-1}$ , bei unseren 1,3-Oxathiolanonen bei 1770—1780  $\text{cm}^{-1}$ . Diese Verschiebung zu höheren Wellenzahlen gegenüber normalen  $\gamma$ -Lactonen

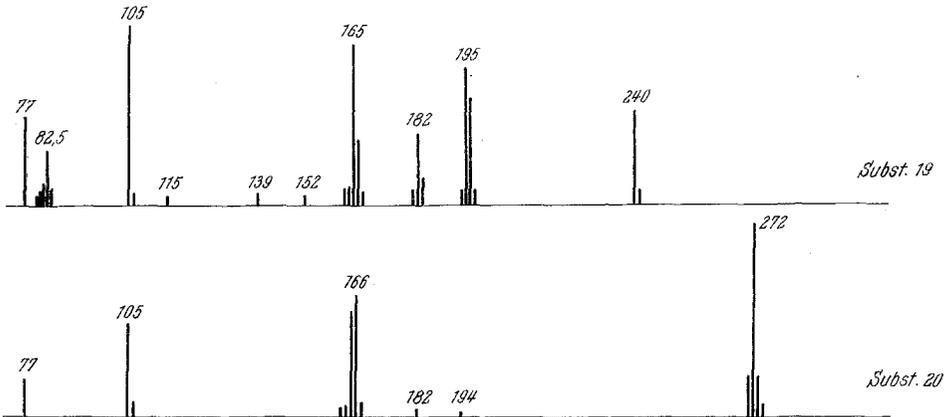


Abb. 1

muß in einer erhöhten Ringspannung begründet sein. Die Bande eignet sich auch ausgezeichnet zur Kontrolle des Reaktionsverlaufes während der Synthese.

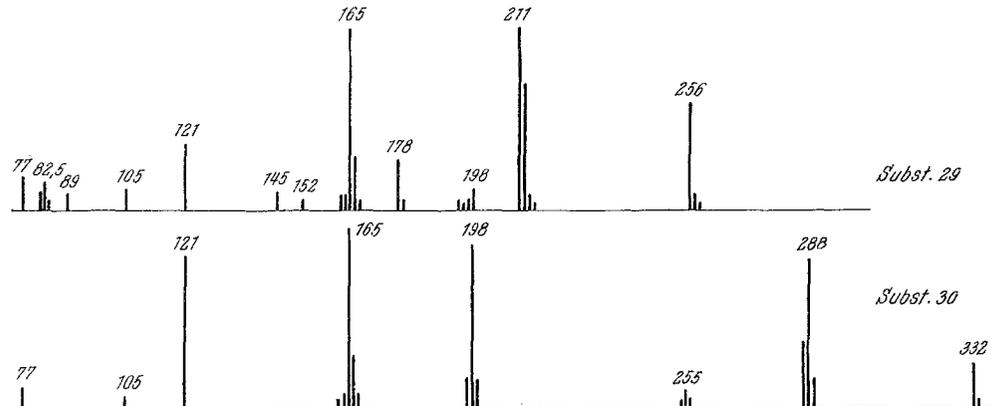


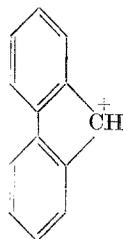
Abb. 2

Die Massenspektren dieser Verbindungsklasse zeigen ebenfalls einige Besonderheiten; wir haben die vier charakteristischen Vertreter 19, 20, 29 und 30 untersucht. Bei allen vier Verbindungen trat ein Bruchstück der Masse  $M-44$  auf, das im Falle 20 sogar das Hauptbruchstück ist. Es

kommt durch Verlust eines Moleküls  $\text{CO}_2$  zustande. Diese Abspaltung ist in Verbindung **19** so stark, daß das Molekülion überhaupt nicht mehr auftritt. Ferner ist in allen Verbindungen noch ein Bruchstück  $M-45$  zu beobachten, was dem zusätzlichen Verlust eines Wasserstoffatoms entspricht.

Ein weiteres Bruchstück, das allen Verbindungen gemeinsam ist, hat die  $MZ$  166. Es entsteht formal durch Abspaltung von  $\text{C}_7\text{H}_6\text{O}$  bzw.  $\text{C}_7\text{H}_6\text{S}$  aus **20** und **30**, und von  $\text{CH}_2\text{O}$  bzw.  $\text{CH}_2\text{S}$  aus **19** und **29** aus den Bruchstücken  $M-44$ .

Dieses Bruchstück der  $MZ$  166 ( $\text{C}_{13}\text{H}_{10}$ ) verliert nun in allen Verbindungen noch ein H, und ergibt ein Fragment der  $MZ$  165, das bei den Verbindungen **19**, **29** und **30** eine beträchtlich höhere Spitze aufweist als das Bruchstück  $MZ$  166. Diese H-Abspaltung dürfte unter Gerüstumlagerung vor sich gehen. Auffallend ist die hohe Stabilität dieses Bruchstückes  $MZ$  165, was im Auftreten des doppelt positiv geladenen Ions mit einer Spitze bei 82,5 zum Ausdruck kommt. Möglicherweise kommt diesem Bruchstück folgende Struktur zu:



Die Abspaltung von  $\text{CH}_2\text{O}$  aus Verbindung **19** ist durch das Auftreten einer entsprechenden metastabilen Spitze gesichert. Anders dürfte jedoch die Spaltung bei den beiden Schwefelverbindungen **29** und **30** verlaufen. Von dem Bruchstück  $M-44 = 288$  in **30** wird  $\text{SH}$  ( $MZ = 33$ ) abgespalten und es bildet sich ein Ion  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}$  ( $MZ$  255). Ferner tritt ein Bruchstück  $MZ$  198 ( $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{S}$ ) auf, aus dem durch Abspaltung von  $\text{SH}$  das oben genannte Bruchstück  $MZ$  165 gebildet wird. **29** gibt ein Bruchstück  $M-45 = 211$  ( $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{S}$ ), aus dem durch  $\text{SH}$ -Abspaltung das Ion  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}$  ( $MZ = 178$ ) entsteht. Ferner tritt ein Bruchstück  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{S}$  ( $MZ = 198$ ) auf, das durch Abspaltung von  $\text{SH}$  in ein Fragment  $\text{C}_{13}\text{H}_9$  ( $MZ = 165$ ) übergeht. Sämtliche  $\text{SH}$ -Abspaltungen sind durch das Auftreten von entsprechenden metastabilen Spitzen gesichert.

Die UV-Spektren zeigen keine Besonderheiten. Die Phenylgruppen geben Anlaß zu einer Bandengruppe bei 270—245  $\text{m}\mu$ , während die Carbonylgruppe im zugänglichen Bereich kein Maximum ergibt, sondern nur einen starken Anstieg bei 230—200  $\text{m}\mu$ .

Von unseren vier Grundverbindungen **19**, **20**, **29** und **30** wurden NMR-Spektren aufgenommen. Die Signale für die Phenylprotonen liegen einheitlich bei etwa 7,2 ppm, während die Signale der Protonen am Ringatom 2 bei folgenden Werten liegen

<b>19</b>	O—CH <sub>2</sub> —O	5,50 ppm
<b>29</b>	O—CH <sub>2</sub> —S	4,95 ppm
<b>20</b>	O—CH(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )—O	6,25 ppm
<b>30</b>	O—CH(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )—S	6,00 ppm.

Die pharmakologische Prüfung der Hydrochloride der neuen Verbindungen auf spasmolytische Wirksamkeit erbrachte recht interessante Ergebnisse. Vorerst liegen die Befunde der Untersuchungen am isolierten Kaninchendarm vor. Getestet wurde die Beeinflussung der durch Carbachol bzw. BaCl<sub>2</sub> ausgelösten Darmkontraktion. Als Vergleichssubstanzen dienten Atropinsulfat bzw. Papaverinhydrochlorid, deren spasmolytische Wirkung (d. h. Krampflösung um 75%), mit der Zahl 100 belegt wurde. Die krampflösende Potenz der Testsubstanzen wurde zu diesem Bezugswert in Relation gesetzt. Die nachstehende Tabelle orientiert über die beobachteten Verhältnisse.

Tabelle 3

Nr.	Atropin = 100			Papaverin = 100		
	1.	2.	3. Test	1.	2.	3. Test
<b>1</b>	1	—	—	70	—	—
<b>2</b>	0,4	—	—	80	—	—
<b>4</b>	20	—	—	100	—	—
<b>5</b>	0,02	0,02	—	16	76	150
<b>6</b>	0,02	0,02	0,45	447	736	208
<b>7</b>				praktisch wirkungslos		
<b>8</b>	3,4	—	—	praktisch wirkungslos		
<b>11</b>	2,15	1,65	2,92	382	607	963
<b>12</b>	0,10	0,17	0,21	1037	1307	1037
<b>13</b>	0,99	—	—	praktisch wirkungslos		
<b>14</b>	0,08	—	—	63	—	—
<b>15</b>	0,01	0,01	0,13	216	764	216
<b>17</b>	0,01	0,04	—	215	37	79
<b>21</b>	0,4	—	—	100	—	—
<b>22</b>	0,4	—	—	70	—	—
<b>24</b>	1	—	—	200	—	—
<b>25</b>	0,29	0,34	—	271	131	200
<b>26</b>	0,03	0,02	—	171	171	—

Auffallend und bemerkenswert ist zunächst, daß alle spasmolytisch wirksamen Verbindungen in erster Linie den BaCl<sub>2</sub>-bedingten Darm-

spasmus lösten. Eine Wirkung gegenüber der Carbachol-Kontraktur wurde hingegen weitgehend vermißt.

Bei näherer Betrachtung zeigt sich, daß die Verbindungen, die kein Stickstoffatom enthalten (16, 18, 19, 20, 29, 30), spasmolytisch unwirksam waren. Auch die Substanzen 7, 8 und 13, bei denen die Wasserstoffatome am ringständigen C-Atom der  $\text{CH}_2\text{—CH}_2$ -Brücke zwischen Ringsystem und Stickstoff durch Methyl ersetzt sind, ließen einen spasmolytischen Effekt weitgehend vermissen. Die Verbindungen 1, 2, 21, 22, bei denen das Stickstoffatom von dem Ringsystem nur durch eine  $\text{CH}_2$ -Gruppe getrennt ist, zeigten spasmolytische Wirkung, die aber geringer war als die von Papaverin. Eine durchweg stärkere Wirkung als für Papaverin konnten wir bei den Substanzen beobachten, deren Stickstoffatom von dem Ringsystem durch eine  $\text{CH}_2\text{—CH}_2$ -Gruppe getrennt ist. Bemerkenswert gute spasmolytische Eigenschaften hatten die Verbindung 6 (mit Piperidin in der Seitenkette), die Verbindung 11 ( $\text{R}_2 = \text{Cyclohexyl}$ ) sowie die Verbindung 12, die gewissermaßen eine Kombination zwischen 6 und 11 darstellt.

Wir danken der S. I. M. I. U., Mediz.-pharmazeutischen Forschungsgemeinschaft, Bensberg bei Köln, für die großzügige finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

### Experimenteller Teil

#### *$\beta$ -Dimethylaminopropionaldehyd-diäthylacetal*

18 g  $\beta$ -Chlorpropionaldehyd-diäthylacetal und 9,7 g Dimethylamin werden unter Kühlen in einen Stahlautoklaven gefüllt, der anschließend 48 Stdn. im Wasserbad auf  $100^\circ\text{C}$  erwärmt wird. Nach Abkühlen wird der entstandene Kristallbrei mit absol. Äther aufgeschlämmt, abgesaugt und mehrmals mit Äther gewaschen. Die vereinigten Ätherauszüge werden eingengt. Es bleibt ein Öl, Sdp.<sub>10</sub>  $67^\circ\text{C}$ , zurück. Ausb. 12,5 g, d. s. 65% d. Th.

#### *$\beta$ -Diäthylaminopropionaldehyd-diäthylacetal*

19 g  $\beta$ -Chlorpropionaldehyd-diäthylacetal und 16,6 g Diäthylamin werden wie im obigen Beispiel umgesetzt. Sdp.<sub>11</sub>  $89\text{—}90^\circ\text{C}$ . Man erhält ein Öl, das im Vak. destilliert wird. Ausb. 15,6 g, d. s. 80% d. Th.

#### *$\beta$ -N-Piperidylpropionaldehyd-diäthylacetal*

In ein in einem 2-l-Dreihalskolben mit Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler siedendes Gemisch von 179 g trockenem Piperidin und 300 ml absol. Toluol wurden unter Rühren im Laufe von  $1\frac{1}{2}$  Stdn. 209 g  $\beta$ -Chlorpropionaldehyd-diäthylacetal zutropfen gelassen, weitere 20 Stdn. unter Rühren zum Rückfluß erhitzt, der Niederschlag (Piperidinhydrochlorid) abfiltriert und mit Toluol mehrmals gewaschen. Die vereinigten Toluollösungen wurden mit Wasser gewaschen und mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach Abdestillieren des Toluols im Vak. über eine kurze Kolonne wurde das zurückbleibende Öl fraktioniert (Sdp.<sub>10</sub>  $112\text{—}117^\circ\text{C}$ ), Ausb. 152 g, d. s. 57% d. Th.;  $n_D^{24} = 1,4494$ .

2-[ $\beta$ -(*N*-Piperidyl)-äthyl]-5,5-diphenyl-1,3-dioxolan-4-on · HCl (6)*Methode A*

96 g Benzilsäure und 82,5 g  $\beta$ -(*N*-Piperidyl)-propionaldehyd-diäthylacetal wurden in 400 ml Eisessig gelöst und in die Lösung ein Strom von trockenem HCl-Gas eingeleitet, wodurch die Temp. auf ca. 70° C stieg. Nach 3stdg. Stehen bei Zimmertemp. wurde der Eisessig am Rotationsverdampfer im Vak. abdestilliert. Der Rückstand wurde in Eis/NaHCO<sub>3</sub> eingegossen, das ausgefallene Öl mit einem Gemisch von Essigester/Äther 2:1 ausgezogen und die org. Phase mehrmals mit gesätt. KHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen. Nach Trocknen der Extrakte mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wurde am Rotationsverdampfer eingedampft, das zurückbleibende Öl in Äther aufgenommen und in die gekühlte Lösung ein Strom getrockn. HCl eingeleitet. Das abgeschiedene Hydrochlorid wurde aus Isopropylalkohol umkristallisiert. Schmp. 207—209° C.

C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>3</sub>Cl. Ber. Cl 9,14, N 3,61. Gef. Cl 9,16, N 3,61.

2-[ $\alpha,\alpha$ -Dimethyl- $\beta$ -(*N*-piperidyl)-äthyl]-5,5-diphenyl-1,3-dioxolan-4-on · HCl (13)*Methode B*

26,4 g Benzilsäure wurden unter Erwärmen in 100 ml Eisessig gelöst und nach Abkühlen 17,9 g  $\alpha,\alpha$ -Dimethyl- $\beta$ -(*N*-piperidyl)-propionaldehyd zugegeben. In diese Lösung wurde 35 Stdn. unter Rühren bei 70—75° C ein anfangs kräftiger, später ganz schwacher Strom von getrockn. HCl-Gas eingeleitet.

Anschließend wurde die Essigsäure durch Abrotieren bei 70° C im Vak. entfernt; nach Zugabe von festem KHCO<sub>3</sub> wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> verdünnt und Wasser zugegeben. Die org. Phase wurde dann noch 4mal mit gesätt. KHCO<sub>3</sub>-Lösung, dann 2mal mit Wasser gewaschen, mit NaCl getrocknet und im Vak. abgedampft. Aus dem verbleibenden Öl destillierte im Kugelrohr bei 0,05 mm zunächst bis 120° C der Ausgangsaldehyd ab, dann ging bei 140—160° C/0,01 mm ein zähes, honiggelbes Öl über. Einleiten von HCl-Gas in die äther. Lösung ergab eine ölige Abscheidung, die nach Abdekantieren des Äthers im Vak. getrocknet wurde. Nach 2maligem Umkristallisieren aus Isopropylalkohol/Äther lag der Schmp. des *Hydrochlorids* bei 188—191° C.

C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>3</sub>Cl. Ber. Cl 8,55, N 3,38. Gef. Cl 8,61, N 3,44.

freie Base (C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>3</sub>). Ber. C 76,00, H 7,65, N 3,69.  
Gef. C 75,70, H 7,46, N 3,66.

2-( $\beta$ -Chloräthyl)-5,5-diphenyl-1,3-dioxolan-4-on (3)*Methode C\**

33 g Benzilsäure und 22 g  $\beta$ -Chlorpropionaldehyd-diäthylacetal wurden in 100 ml Eisessig unter Erwärmen gelöst. Dann wurde in die gerührte Lösung bei 30—50° C 2½ Stdn. trockenes HCl-Gas eingeleitet. Die Essigsäure wurde anschließend im Vak. abdestilliert und der Rückstand mit festem KHCO<sub>3</sub> versetzt. Nach Abklingen der CO<sub>2</sub>-Entwicklung wurde CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und Wasser zugegeben. Die wäbr. Phase wurde noch mehrmals mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ausgeschüttelt, die vereinigten CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Lösungen mit gesätt. KHCO<sub>3</sub>-Lösung und Wasser gewaschen und mit NaCl getrocknet. Das nach Abdestillieren des Lösungs-

mittels erhaltene gelbe, zähe Öl ließ sich im Kugelrohr destillieren (Sdp.<sub>0,001</sub> 120—140° C; Luftbadtemp.).

C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>ClO<sub>3</sub>. Ber. C 67,44, H 5,00, Cl 11,71.

Gef. C 68,06, H 5,02, Cl 11,87.

In derselben Weise wurde Verbindung **23** hergestellt.

*2-(β-N-Piperidyläthyl)-5,5-diphenyl-1,3-dioxolan-4-on · HCl (6)*

1 g 2-(β-Chloräthyl)-5,5-diphenyl-1,3-dioxolan-4-on (**3**) und 0,52 g trockenes Piperidin wurden in 5 ml absol. Benzol 18 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wurde das Piperidinhydrochlorid abfiltriert und mehrmals mit Benzol gewaschen. Die Benzollösungen wurden vereinigt, eingedampft, das erhaltene braune Öl auf eine kurze, trockene Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Säule aufgebracht und dann mit CHCl<sub>3</sub> vollständig eluiert. Das nach Abdestillieren des Chloroforms gewonnene Öl war dünnschichtchromatographisch einheitlich (*R<sub>f</sub>* = 0,4, Kieselgel G, CHCl<sub>3</sub>/Methanol 95 : 5). Es wurde in absol. Äther aufgenommen und durch Einleiten von HCl-Gas in die gekühlte Lösung das Hydrochlorid hergestellt. Mehrmaliges Umkristallisieren aus Isopropylalkohol/Äther ergab weiße Kristalle, die mit dem nach Methode A hergestellten Produkt identisch waren.