

Es lässt sich ausserdem (für den Fall regulärer Systeme) die Grösse des Trennparameters  $\delta$  aus der Siedepunktsdifferenz  $\Delta T_s$  der Komponenten und  $\gamma_{az}$  für beliebige Mischungsverhältnisse der Komponenten angeben. Die erhaltene Beziehung wird auf Grund von Angaben aus der Literatur für das System Benzol–Tetrachlorkohlenstoff innerhalb der Messgenauigkeit der Versuche bestätigt.

Auf Grund der Beziehungen, durch welche die Grösse des Trennparameters als Funktion der Zusammensetzung des Gemisches festgelegt wird, kann die Anzahl der Trennstufen, welche bei regulären Gemischen mit oder ohne Azeotropie erforderlich sind, um von einer Ausgangskonzentration  $\gamma_0$  auf eine gewünschte Endkonzentration  $\gamma_e$  zu gelangen, in geschlossener Form angegeben werden.

Physikalisch-Chemisches Institut der Universität Basel.

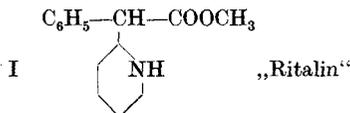
### 188. Über die Darstellung von Pyridyl- und Piperidyl-aryl-acetonitrilen und einigen Umwandlungsprodukten (III. Teil)

von K. Scholz und L. Panizzon.

(I. VII. 54).

In zwei früheren Arbeiten<sup>1)</sup> wurde über die Darstellung von solchen Aryl-pyridyl- und Aryl-piperidyl-essigsäure-Derivaten berichtet, in denen der Pyridyl- bzw. Piperidyl-Rest in 2- oder 4-Stellung substituiert ist. Aus äusseren Gründen ist die Veröffentlichung weiterer Ergebnisse von Arbeiten, die sich mit ähnlichen, insbesondere mit den entsprechenden, in 3-Stellung substituierten Pyridyl- bzw. Piperidyl-Derivaten befassen, bisher unterblieben.

Nachdem nun eine bereits in der ersten Mitteilung beschriebene Verbindung, der Phenyl-piperidyl-(2)-essigsäure-methylester (I),



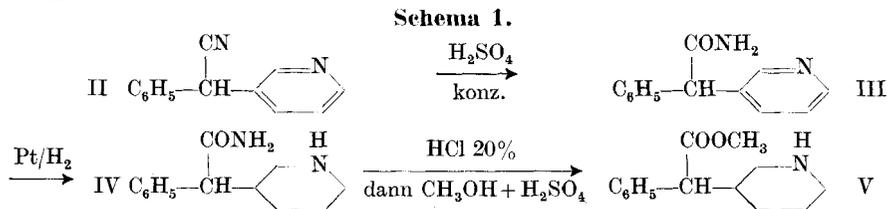
als zentral erregend wirkende Substanz Eingang in die Therapie gefunden hat<sup>2)</sup>, möchten wir die weiteren, auf diesem Gebiet erzielten experimentellen Ergebnisse noch bekanntgeben.

In der vorliegenden Arbeit werden einerseits analoge Verbindungen beschrieben, deren Pyridin- bzw. Piperidinring in 3-Stellung kondensiert ist, andererseits solche vom Typus I, deren heterocyclischer Ring durch eine veresterte Carboxyl-Gruppe substituiert ist.

<sup>1)</sup> L. Panizzon, *Helv.* **27**, 1748 (1944) (I. Teil), und **29**, 324 (1946) (II. Teil).

<sup>2)</sup> Sie ist auch Bestandteil des antiallergischen Stimulans „Plimasin“.

Als Ausgangskörper für die Darstellung des Hydrochlorids des  $\alpha$ -Phenyl- $\alpha$ -piperidyl-(3)-essigsäure-methylesters (V) diene das  $\alpha$ -Phenyl- $\alpha$ -pyridyl-(3)-acetonitril (II), das durch Kondensation von Benzyleyanid mit 3-Brompyridin bzw. 3-Chlorpyridin unter Einwirkung von Natriumamid in benzolischer Lösung hergestellt wurde<sup>1)</sup>. 3-Brompyridin konnte auf bekannte Weise<sup>2)3)</sup> durch Zutropfen von Brom in eine auf 250° erhitzte Schmelze von Pyridin-hydrochlorid erhalten werden. Gleichzeitig wurde Nicotinsäure über den Äthylester und das Säureamid durch *Hoffmann'schen* Abbau des letzteren in 3-Aminopyridin und dieses nach *Sandmeyer* in 3-Chlorpyridin umgewandelt. Sowohl 3-Chlorpyridin als auch 3-Brompyridin ergaben nach Kondensation mit Benzyleyanid zum Nitril II und dessen Verseifung mit konz. Schwefelsäure ein nach Schmelz- und Mischschmelzpunkt identisches  $\alpha$ -Phenyl- $\alpha$ -pyridyl-(3)-acetamid (III). Es ist hiermit der Nachweis erbracht, dass die Reaktion zwischen Brom und Pyridin-hydrochlorid bei 250° in der Tat zum 3-Brompyridin führt. Ohne Schwierigkeiten liess sich das Amid III mit Platin in Eisessig zum entsprechenden  $\alpha$ -Phenyl- $\alpha$ -piperidyl-(3)-acetamid (IV) hydrieren. Ebenso gelang die Verseifung von IV in salzsaurer Lösung zur  $\alpha$ -Phenyl- $\alpha$ -piperidyl-(3)-essigsäure und deren Veresterung zum Methyl-ester V.



Analog der Synthese von  $\alpha$ -Phenyl- $\alpha$ -piperidyl-(3)-essigsäure-methylester (V) liess sich der  $\alpha$ -Phenyl- $\alpha$ -[piperidyl-(2)-5-carbonsäure-äthylester]-essigsäure-äthylester (Xb) aus  $\alpha$ -Phenyl- $\alpha$ -[pyridyl-(2)-5-carbonsäure-äthylester]-acetonitril (VIb) durch entsprechende Umwandlungen aufbauen. Der für die Bildung des Acetonitrils VIa bzw. VIb notwendige 6-Chlornicotinsäure-methylester bzw. -äthylester wurde aus Nicotinsäure hergestellt. Letztere reagiert mit 1 Mol Dimethylsulfat zum N-Methyl-nicotinsäure-methylsulfat. In dieser Form lässt sich die Säure mit 1 bis 2 Mol Kaliumferricyanid oder auf elektrolytischem Wege bei Gegenwart von sehr wenig Kaliumferricyanid in alkalischer Lösung zur N-Methyl-6-oxo-dihydro-nicotin-

<sup>1)</sup> Seit unseren auf das Jahr 1946 zurückgehenden Versuchen wurde diese Reaktion auch von *H. S. Mosher & J. E. Tessieri*, Am. Soc. **73**, 4925 (1951), in anderem Zusammenhang eingehend studiert, so dass wir auf die ausführliche Wiedergabe unserer diesbezüglichen experimentellen Befunde, die mit den Angaben dieser Autoren übereinstimmen, verzichten können.

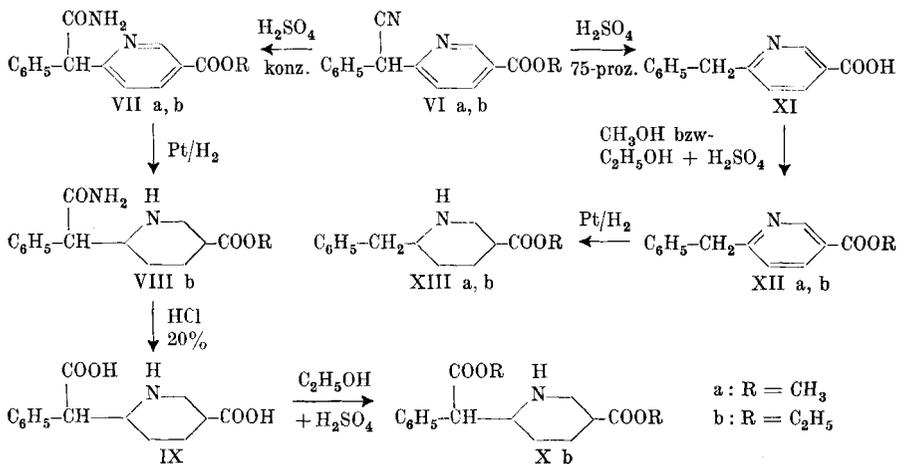
<sup>2)</sup> *Maier-Bode*, B. **69**, 1535 (1936).

<sup>3)</sup> *S. M. McElvain & M. A. Goese*, Am. Soc. **65**, 2227 (1943).

säure oxydieren und als Ester mit Phosphorpentachlorid in Phosphoroxychlorid zum 6-Chlornicotinsäure-methylester bzw. -äthylester chlorieren. Das Acetonitril VIa bzw. VIb wurde mit konz. Schwefelsäure zum Acetamid VIIa bzw. VIIb verseift. Die katalytische Hydrierung von VIIb mit Platin in Eisessig zum  $\alpha$ -Phenyl- $\alpha$ -[piperidyl-(2)-5-carbonsäure-äthylester]-acetamid (VIIIb) verlief nicht einheitlich. Das gewünschte Hydrierungsprodukt liess sich nicht immer leicht von den schmierigen Nebenprodukten abtrennen. Ohne besondere Schwierigkeiten gelang dagegen die Verseifung des hydrierten Amids VIIIb zur entsprechenden Carbonsäure IX und die Veresterung der letzteren zu Xb mit Schwefelsäure in abs. Äthanol.

Wird das Nitril VIb in der Hitze mit 75-proz. Schwefelsäure behandelt, so tritt Verseifung und Decarboxylierung unter gleichzeitiger Verseifung zur Carbonsäure ein. Man erhält die 6-Benzylnicotinsäure (XI), welche sich in Form ihres Methylesters XIIa bzw. Äthylesters XIIb mit Platin in Eisessig leicht zum 6-Benzyl-piperidin-3-carbonsäure-methylester (XIIIa) bzw. -äthylester (XIIIb) hydrieren lässt.

Schema 2.



Sowohl der  $\alpha$ -Phenyl- $\alpha$ -piperidyl-(3)-essigsäure-methylester (V) als auch der  $\alpha$ -Phenyl- $\alpha$ -[piperidyl-(2)-5-carbonsäure-äthylester]-essigsäure-äthylester (X b) weisen im Vergleich zu Ritalin (I) eine qualitativ ähnliche, aber stark abgeschwächte zentralerregende Wirkung auf.

### Experimenteller Teil.

$\alpha$ -Phenyl- $\alpha$ -pyridyl-(3)-acetamid (III). 10 cm<sup>3</sup> konz. chemisch reine Schwefelsäure wurden unter Rühren bei Zimmertemperatur allmählich mit 4 g  $\alpha$ -Phenyl- $\alpha$ -pyridyl-(3)-acetonitril (II) versetzt und zur Vervollständigung der Reaktion 2 Std. im Wasserbad auf 60° gehalten. Nach dem Erkalten wurde die Lösung auf Eis gegossen, mit fester Soda alkalisch gemacht und die sich ausscheidende Base mit Essigester extrahiert. Aus der getrockneten und mit Kohle filtrierten Lösung kristallisierten nach dem Einengen

2 g Amid III in prächtigen hexagonalen Plättchen. Eine nach mehrmaligem Umlösen aus Essigester konstant bei 158–159° schmelzende Probe wurde analysiert.

4,211 mg Substanz gaben 11,35 mg CO<sub>2</sub> und 2,09 mg H<sub>2</sub>O

2,400 mg Substanz gaben 0,278 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (20°; 744 mm)

C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>ON<sub>2</sub> Ber. C 73,56 H 5,70 N 13,20%

Gef. „ 73,55 „ 5,55 „ 13,21%

α-Phenyl-α-piperidyl-(3)-acetamid (IV). 35 g α-Phenyl-α-pyridyl-(3)-acetamid (III) wurden in 90 cm<sup>3</sup> Eisessig in Gegenwart von 1,7 g Platin bei 50° unter Schütteln hydriert. Nach Aufnahme der theoretischen Menge von 11,1 l Wasserstoff kam die Reaktion von selbst zum Stillstand. Vom Katalysator wurde abfiltriert, die saure Lösung am Vakuum zur Trockene eingeeengt und der Rückstand in etwas Wasser gelöst. Das mit 30-proz. Natronlauge ausgefällte Hydrierungsprodukt wurde zur Entfernung einer evtl. anhaftenden Acetyl-Verbindung einmal aus Wasser und dreimal aus Essigester umkristallisiert. Ausbeute 8–10 g. Das in feinen Nadeln anfallende Analysenpräparat schmolz bei 165,5°–166,5°.

4,260 mg Substanz gaben 11,17 mg CO<sub>2</sub> und 3,09 mg H<sub>2</sub>O

2,957 mg Substanz gaben 0,329 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (22°; 740 mm)

C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>ON<sub>2</sub> Ber. C 71,52 H 8,31 N 12,83%

Gef. „ 71,55 „ 8,11 „ 12,54%

Bei einem früher durchgeführten, ähnlichen Hydrierungsversuch erfolgte die Reinigung des Reaktionsproduktes lediglich durch mehrmaliges Umlösen aus Essigester. Aus der Mutterlauge konnte eine in farblosen Nadeln kristallisierende Verbindung gewonnen werden, die nach dreimaligem Umlösen aus abs. Äthanol bei 196–198° schmolz. Auf Grund der Analysenwerte muss diese als die 1 Mol Kristallwasser enthaltende N-Acetyl-Verbindung des α-Phenyl-α-piperidyl-(3)-acetamids angesehen werden.

4,260 mg Substanz gaben 10,16 mg CO<sub>2</sub> und 3,01 mg H<sub>2</sub>O

3,28 mg Substanz gaben 0,308 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (19°; 742 mm)

C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub> Ber. C 64,72 H 7,96 N 10,07%

Gef. „ 65,07 „ 7,91 „ 10,72%

α-Phenyl-α-piperidyl-(3)-essigsäure-methylester-hydrochlorid (V). 8,25 g α-Phenyl-α-piperidyl-(3)-acetamid (IV) vom Smp. 162–165° wurden 6 Std. in 35 cm<sup>3</sup> siedender, 18–20-proz. Salzsäure verseift. Die saure Lösung wurde hierauf am Vakuum zur Trockene eingedampft und die im Rückstand enthaltene, rohe α-Phenyl-α-piperidyl-(3)-essigsäure durch 10-stündiges Kochen in einer Mischung von 60 cm<sup>3</sup> Methanol und 3 cm<sup>3</sup> konz. chem. reiner Schwefelsäure verestert. Erneut wurde das Reaktionsgemisch am Vakuum zur Trockene eingedampft, der Rückstand in wenig Wasser gelöst und der α-Phenyl-α-piperidyl-(3)-essigsäure-methylester (V) durch Zugabe von 30-proz. Natronlauge bis zur stark alkalischen Reaktion unter Eiskühlung ausgefällt. Der zum Extrahieren verwendete Äther hinterliess nach dem Verdampfen 6,5 g basischen Ester in Form eines farblosen Öles. Das aus Essigester mit gasförmigem Chlorwasserstoff ausgefällte Hydrochlorid konnte nur in schmieriger Form erhalten werden.

Die beim Umlösen von α-Phenyl-α-piperidyl-(3)-acetamid (IV) in der wässrigen Mutterlauge (siehe oben) verbliebene Acetyl-Verbindung ergab dagegen nach vollkommen analoger Verseifung und Veresterung ein teilweise kristallisierendes Hydrochlorid, das nach mehrmaligem Umlösen aus abs. Äthanol lange, dünne Spiesse vom Smp. 215,5 bis 216,5° bildete.

3,564 mg Substanz gaben 8,08 mg CO<sub>2</sub> und 2,32 mg H<sub>2</sub>O

2,610 mg Substanz gaben 0,123 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (25°; 725 mm)

C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>·HCl Ber. C 62,33 H 7,47 N 5,19 Cl 13,14%

Gef. „ 61,87 „ 7,29 „ 5,24 „ 12,98%

α-Phenyl-α-[pyridyl-(2)-5-carbonsäure-methylester]-acetonitril (VIa). 85,8 g 6-Chlornicotinsäure-methylester wurden durch leichtes Erwärmen in 400 cm<sup>3</sup> abs. Benzol gelöst. Nach Zugabe von 58,5 g Benzylcyanid wurden bei Zimmertemperatur

unter Rühren 40 g pulverisiertes Natriumamid in kleinen Portionen eingetragen, das Reaktionsgemisch hierauf allmählich zum Sieden erhitzt und 6 Std. bei dieser Temperatur belassen. Nach dem Erkalten wurde die Reaktionslösung mit Wasser versetzt, das Kondensationsprodukt mit Essigester extrahiert und der Essigesterückstand am Hochvakuum fraktioniert. Neben viel Ausgangsmaterialien destillierte bei 190–210° und 0,5 mm eine kleine Fraktion, aus welcher 6,4 g (5% d. Th.) farblose Nadeln isoliert werden konnten. Nach dreimaligem Umlösen aus Äther-Petroläther schmolz das Nitril konstant bei 80–81°.

3,102 mg Substanz gaben 8,08 mg CO<sub>2</sub> und 1,30 mg H<sub>2</sub>O

2,060 mg Substanz gaben 0,204 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (21°; 740 mm)

C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub> Ber. C 71,41 H 4,80 N 11,11%

Gef. „ 71,08 „ 4,69 „ 11,19%

$\alpha$ -Phenyl- $\alpha$ -[pyridyl-(2)-5-carbonsäure-äthylester]-acetonitril (VIb). Wird an Stelle des Methylrestes der Äthylester der 6-Chlornicotinsäure mit Benzylcyanid kondensiert, so entsteht in merklich besserer Ausbeute (44% d. Th.) das entsprechende Nitril VIb, welches bei 210°/1 mm destilliert und nach Umkristallisieren aus Äther-Petroläther in feinen, bei 83–84° schmelzenden Prismen anfällt.

4,452 mg Substanz gaben 11,75 mg CO<sub>2</sub> und 2,02 mg H<sub>2</sub>O

2,700 mg Substanz gaben 0,261 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (25°; 734 mm)

C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub> Ber. C 72,16 H 5,30 N 10,52%

Gef. „ 72,02 „ 5,07 „ 10,69%

$\alpha$ -Phenyl- $\alpha$ -[pyridyl-(2)-5-carbonsäure-methylester]-acetamid (VIIa). In gleicher Weise wie beim Nitril II wurden 40 g  $\alpha$ -Phenyl- $\alpha$ -[pyridyl-(2)-5-carbonsäure-methylester]-acetonitril (VIa) in 160 cm<sup>3</sup> konz. Schwefelsäure über Nacht bei Zimmertemperatur verseift. Ausbeute 22,5 g. Trotzdem nach mehrmaligem Umlösen aus Essigester die in wolligen Nadeln kristallisierende Verbindung noch immer unscharf schmolz (Smp. 110–120°), erwies sie sich als analysenrein.

3,979 mg Substanz gaben 9,68 mg CO<sub>2</sub> und 1,85 mg H<sub>2</sub>O

2,460 mg Substanz gaben 0,230 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (26°; 738 mm)

C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub> Ber. C 66,65 H 5,22 N 10,37%

Gef. „ 66,39 „ 5,20 „ 10,37%

$\alpha$ -Phenyl- $\alpha$ -[pyridyl-(2)-5-carbonsäure-äthylester]-acetamid (VIIb). 60 g  $\alpha$ -Phenyl- $\alpha$ -[pyridyl-(2)-5-carbonsäure-äthylester]-acetonitril (VIb), mit 240 cm<sup>3</sup> konz. Schwefelsäure verseift, ergaben 45 g des in feinen Nadeln kristallisierenden  $\alpha$ -Phenyl- $\alpha$ -[pyridyl-(2)-5-carbonsäure-äthylester]-acetamids (VIIb). Zur Analyse wurde eine Probe bis zum konstanten Smp. 127,5–128,5° dreimal aus Methanol umgelöst.

4,569 mg Substanz gaben 11,32 mg CO<sub>2</sub> und 2,30 mg H<sub>2</sub>O

2,520 mg Substanz gaben 0,220 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (22°; 742 mm)

C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub> Ber. C 67,59 H 5,67 N 9,85%

Gef. „ 67,61 „ 5,63 „ 9,84%

$\alpha$ -Phenyl- $\alpha$ -[piperidyl-(2)-5-carbonsäure-äthylester]-acetamid (VIIIb). 60 g  $\alpha$ -Phenyl- $\alpha$ -[pyridyl-(2)-5-carbonsäure-äthylester]-acetamid (VIIb) wurden in 500 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst und in Gegenwart von 0,7 g Platin bei 40° unter Schütteln hydriert. Nach Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff wurde vom Katalysator abfiltriert, die Hydrierungslösung zur Trockene eingedampft und der Rückstand in Wasser gelöst. Mit 30-proz. Natronlauge wurde die Piperidin-Base ausgefällt und nach Abfiltrieren einmal aus Essigester umkristallisiert. Das noch etwas klebrige Acetamid wurde mit Äther gründlich gespült und eine Probe zur Analyse noch einmal aus abs. Äthanol umgelöst. Ausbeute 25 g.

4,767 mg Substanz gaben 11,53 mg CO<sub>2</sub> und 3,24 mg H<sub>2</sub>O

3,470 mg Substanz gaben 0,298 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (23°; 735 mm)

C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub> Ber. C 66,18 H 7,64 N 9,65%

Gef. „ 66,01 „ 7,61 „ 9,58%

Eine weitere Probe des hydrierten Acetamids VIIIb wurde als Hydrochlorid mit gasförmigem Chlorwasserstoff aus abs. alkoholischer Lösung ausgefällt. Es kristallisierte nach gründlichem Waschen mit kaltem abs. Äthanol aus demselben Lösungsmittel in farblosen Plättchen. Smp. 230—232°.

4,170 mg Substanz gaben 8,97 mg CO<sub>2</sub> und 2,62 mg H<sub>2</sub>O  
 3,690 mg Substanz gaben 0,284 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (20°; 742 mm)  
 C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>·HCl Ber. C 58,80 H 7,09 N 8,57%  
 Gef. „ 58,70 „ 7,03 „ 8,75%

$\alpha$ -Phenyl- $\alpha$ -[piperidyl-(2)-5-carbonsäure-äthylester]-essigsäure-äthylester (Xb). 20 g  $\alpha$ -Phenyl- $\alpha$ -[piperidyl-(2)-5-carbonsäure-äthylester]-acetamid (VIII b) wurden 6 Std. mit 50 cm<sup>3</sup> 15—20-proz. Salzsäure am Rückfluss gekocht. Nach längerem Stehen bei Raumtemperatur kristallisierten 10 g der unscharf schmelzenden basischen Säure IX in Form des Hydrochlorids aus der salzsauren Lösung aus. Dieses wurde abgesogen und in einer Mischung von 100 cm<sup>3</sup> abs. Äthanol und 10 cm<sup>3</sup> konz. chem. reiner Schwefelsäure über Nacht am Rückfluss verestert. Das anschliessend am Vakuum zur Trockene eingedampfte Reaktionsgemisch wurde in Wasser aufgenommen, mit 30-proz. Natronlauge stark alkalisch gestellt und die sich abscheidende Ester-Base mit Äther extrahiert. Der Ätherrückstand wurde am Hochvakuum destilliert und die zwischen 170 und 180°/0,5 mm übergehende Fraktion analysiert.

4,450 mg Substanz gaben 11,00 mg CO<sub>2</sub> und 3,03 mg H<sub>2</sub>O  
 4,480 mg Substanz gaben 0,174 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (21°; 743 mm)  
 C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>O<sub>4</sub>N Ber. C 67,69 H 7,89 N 4,39%  
 Gef. „ 67,45 „ 7,62 „ 4,43%

6-Benzylnicotinsäure (XI). 50 g  $\alpha$ -Phenyl- $\alpha$ -[pyridyl-(2)-5-carbonsäure-äthylester]-acetonitril (VIb) wurden bei einer Badtemperatur von 130—140° durch 2stündiges Rühren in 125 cm<sup>3</sup> 75-proz. Schwefelsäure verseift. Nach Eingiessen in Eiswasser extrahierte man das Reaktionsgemisch zur Entfernung von Verunreinigungen einmal im sauren Zustand mit Essigester und einmal im sodaalkalischen Zustand mit Äther. Die wässrige Lösung wurde nun mit Schwefelsäure genau neutralisiert und die sich ausscheidende 6-Benzylnicotinsäure (23 g) einmal aus Essigester, eine Probe hievon nach Entfärbung mit Kohle noch dreimal aus 95-proz. Äthanol umkristallisiert. Die in langen, vierkantigen Spiessen kristallisierende Säure wurde zur Analyse bei 180—190°/0,1 mm zweimal sublimiert und schmolz nun konstant bei 200—202°.

4,470 mg Substanz gaben 11,97 mg CO<sub>2</sub> und 2,08 mg H<sub>2</sub>O  
 3,700 mg Substanz gaben 0,205 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (21°; 742 mm)  
 C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>O<sub>2</sub>N Ber. C 73,22 H 5,20 N 6,57%  
 Gef. „ 73,10 „ 5,21 „ 6,28%

6-Benzylnicotinsäure-methylester (XIIa). 10 g 6-Benzylnicotinsäure wurden über Nacht in einer Mischung von 100 cm<sup>3</sup> Methanol und 10 cm<sup>3</sup> konz. Schwefelsäure durch gelindes Sieden am Rückfluss verestert. Der nach Verdampfen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wurde in etwas Wasser gelöst, mit fester Soda genau neutralisiert und das ausfallende Reaktionsprodukt mit Äther extrahiert. Der in Prismen kristallisierende Methylester erwies sich nach Entfärbung mit Tierkohle und zweimaligem Umlösen aus Äther als rein. Smp. 79—81°. Ausbeute 6,5 g.

4,500 mg Substanz gaben 12,18 mg CO<sub>2</sub> und 2,28 mg H<sub>2</sub>O  
 4,070 mg Substanz gaben 0,217 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (24°; 740 mm)  
 C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub>N Ber. C 73,99 H 5,77 N 6,16%  
 Gef. „ 73,86 „ 5,67 „ 5,97%

6-Benzylnicotinsäure-äthylester (XIIb). Analog der Herstellung des Methylesters XIIa wurden 10 g 6-Benzylnicotinsäure in 100 cm<sup>3</sup> abs. Äthanol und 10 cm<sup>3</sup> konz. Schwefelsäure verestert. Den als Öl vorliegenden Äthylester XIIb reinigte man

durch Destillation im Hochvakuum (Ausbeute 8,5 g). Die bei 148°/0,3 mm übergehende Fraktion wurde analysiert.

4,883 mg Substanz gaben 13,38 mg CO <sub>2</sub> und 2,73 mg H <sub>2</sub> O
6,300 mg Substanz gaben 0,338 cm <sup>3</sup> N <sub>2</sub> (23°; 738 mm)
C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> O <sub>2</sub> N Ber. C 74,66 H 6,27 N 5,81%
Gef. „ 74,78 „ 6,26 „ 6,00%

6-Benzyl-piperidin-3-carbonsäure-methylester (XIIIa). Die Lösung von 10 g 6-Benzylnicotinsäure-methylester (XIIa) in 100 cm<sup>3</sup> Eisessig wurde in Gegenwart von 0,5 g Platin bei 27° unter Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Nach Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff wurde vom Katalysator abfiltriert, die Lösung zur Trockene eingedampft, und der Rückstand in etwas Wasser gelöst. Die unter Eiskühlung durch langsame Zugabe von 30-proz. Natronlauge ausgefällte Piperidin-Base XIIIa wurde in Äther aufgenommen, die Lösung getrocknet, eingeengt und der Rückstand im Hochvakuum fraktioniert. Die Base destillierte einheitlich zwischen 120 und 130°/0,04 mm. Eine bei 120–126°/0,04 mm übergehende Fraktion zeigte folgende Zusammensetzung:

4,683 mg Substanz gaben 12,38 mg CO <sub>2</sub> und 3,47 mg H <sub>2</sub> O
3,800 mg Substanz gaben 0,206 cm <sup>3</sup> N <sub>2</sub> (23°; 741 mm)
C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> O <sub>2</sub> N Ber. C 72,07 H 8,21 N 6,00%
Gef. „ 72,14 „ 8,29 „ 6,09%

6-Benzyl-piperidin-3-carbonsäure-äthylester (XIIIb). Auf gleiche Weise wie der Methylester XIIa wurden 10 g 6-Benzylnicotinsäure-äthylester (XIIb) in 100 cm<sup>3</sup> Eisessig mit 0,5 g Platin bei 26° hydriert. 6-Benzyl-piperidin-3-carbonsäure-äthylester destilliert bei 165–170°/0,5 mm. Ausbeute 7,1 g. Eine Probe vom Sdp. 168–170°/0,5 mm wurde analysiert:

4,649 mg Substanz gaben 12,39 mg CO <sub>2</sub> und 3,57 mg H <sub>2</sub> O
3,600 mg Substanz gaben 0,185 cm <sup>3</sup> N <sub>2</sub> (22°; 726 mm)
C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> O <sub>2</sub> N Ber. C 72,84 H 8,56 N 5,66%
Gef. „ 72,73 „ 8,59 „ 5,68%

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Herrn Dr. *Gysel* durchgeführt.

### Zusammenfassung.

Die Kondensation von Benzylcyanid mit 3-Halogenpyridin sowie mit 6-Chlor-nicotinsäure-äthylester in Gegenwart von Natriumamid führte zu den entsprechenden Phenyl-pyridyl-acetonitrilen, aus welchen durch partielle Verseifung, Hydrierung und Veresterung einerseits der  $\alpha$ -Phenyl- $\alpha$ -piperidyl-(3)-essigsäure-methylester und andererseits der  $\alpha$ -Phenyl- $\alpha$ -[piperidyl-(2)-5-carbonsäure-äthylester]-essigsäure-äthylester gewonnen wurden.

$\alpha$ -Phenyl- $\alpha$ -[pyridyl-(2)-5-carbonsäure-äthylester]-acetonitril wird in heisser 75-proz. Schwefelsäure zur 6-Benzylnicotinsäure verseift, welche sich nach Veresterung zum 6-Benzyl-piperidin-3-carbonsäure-ester hydrieren lässt.

Forschungslaboratorien der *Ciba Aktiengesellschaft*,  
Pharmazeutische Abteilung.