

Zusammenfassung.

Es wird die Synthese von Vitamin-D₃-4-¹⁴C-butyrat durch eine Kombination grundsätzlich bekannter, etwas vereinfachter Methoden beschrieben.

Forschungsinstitut der
Dr. A. Wander AG., Bern,
Leitung: PD. Dr. med. G. Schönholzer.

104. 1-Methyl-4-benzyl-piperidin-4-carbonsäure-äthylester und neue Synthese des 1-Methyl-4-cyano-piperidins

von J. Schmutz und F. Künzle.

(22. IV. 55.)

Kürzlich haben wir, ausgehend von Malonester, die Synthese des N-Methyl-piperidin-4,4-dicarbonsäure-diäthylesters¹⁾ beschrieben, welche durch stufenweisen Aufbau des Piperidinringes nach der Methode von Kägi & Miescher²⁾ gelang. Diese Methode liess sich nun auch auf den Cyanessigester übertragen.

Wir erhielten durch Umsetzen von N,N-Dimethyl-β-amino-äthyl-cyanessigsäure-äthylester (I)³⁾ und N-Benzyl-methyl-β-amino-äthyl-cyanessigsäure-äthylester (II) mit Äthylenbromid die entsprechenden quaternären Bromide III und IV. Die Ausbeuten waren allerdings bedeutend geringer als bei der Synthese des N-Methyl-piperidin-4,4-dicarbonsäure-esters¹⁾.

Durch saure Verseifung des 1,1-Dimethyl-piperidinium-4-cyano-4-carbonsäure-äthylester-bromides (III) in der Kälte erhielten wir die entsprechende Säure V. Die Pyrolyse dieses quaternären Bromides V ergab in guter Ausbeute unter gleichzeitiger Decarboxylierung und Methylbromid-Abspaltung das gesuchte 1-Methyl-4-cyano-piperidin (X). Unser Produkt erwies sich als identisch mit dem kürzlich von Grob & Renk⁴⁾ synthetisierten 1-Methyl-4-cyano-piperidin. Diese Autoren erhielten das Nitril X über das N-Methyl-isonipecotinsäure-amid durch Wasserabspaltung mittels Thionylchlorid.

Für einen Konstitutionsbeweis, auf den wir später zurückkommen werden, benötigten wir den 1-Methyl-4-benzyl-piperidin-4-carbonsäure-äthylester (VIII). Das 1-Methyl-4-cyano-piperidin (X)

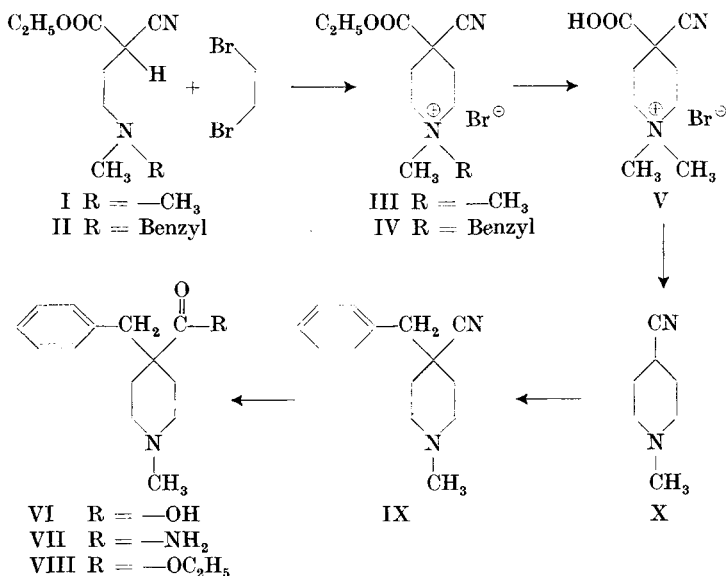
¹⁾ J. Schmutz, F. Künzle & R. Hirt, Helv. **37**, 1762 (1954).

²⁾ H. Kägi & K. Miescher, Helv. **32**, 2489 (1949).

³⁾ W. Huber, R. O. Clinton, W. Boehme & M. Jackmann, J. Amer. chem. Soc. **67**, 1618 (1945).

⁴⁾ C. A. Grob & E. Renk, Helv. **37**, 1672 (1954).

schien uns für diese Synthese ein geeignetes Ausgangsmaterial zu sein. Nach der von *Grob & Renk*¹⁾ angegebenen Methode liess sich das Nitril X mit Phenylnatrium in Benzol zur Anionenbildung aktivieren und infolgedessen mit Benzylchlorid zum 1-Methyl-4-benzyl-4-cyano-piperidin (IX) C-alkylieren. Durch längeres Erhitzen mit wässrig-alkoholischer Natronlauge wurde das ölige Nitril IX nur unvollständig in das kristallisierte Amid VII umgewandelt, dagegen liess es sich durch Erhitzen mit konz. Salzsäure erwartungsgemäss in die Säure VI überführen. Veresterung der Säure VI über ihr Chlorid mit Äthanol ergab den öligen 1-Methyl-4-benzyl-piperidin-4-carbonsäure-äthylester (VIII), der als kristallisiertes Hydrochlorid, Pikrat und Methiodid charakterisiert wurde.



Der 1-Methyl-4-benzyl-piperidin-4-carbonsäure-äthylester (VIII) ist ein Homologes des als Spasmolytikum und Analgetikum in die Therapie eingeführten 1-Methyl-4-phenyl-piperidin-4-carbonsäure-äthylesters (Dolantin)²⁾. Eine orientierende pharmakologische Untersuchung von VIII verdanken wir Herrn Dr. *E. Eichenberger*.

Die analgetische Wirksamkeit wurde an Kaninchen nach der Methode von *Ruckstuhl*³⁾ und die spasmolytische Wirksamkeit am isolierten Meerschweinchendarm nach der Methode von *Magnus*⁴⁾ bestimmt; ferner wurde die intravenöse Toxizität (DL 50) an der Ratte ermittelt. Die Toxizität von VIII entspricht derjenigen von Dolantin, die analgetische Wirkung ist jedoch deutlich schwächer; ebenso bleibt die spasmolytische Wirkung gegen Histamin und Acetylcholin hinter derjenigen von Dolantin zurück.

¹⁾ C. A. Grob & E. Renk, *Helv.* **37**, 1672 (1954).

²⁾ O. Eisleb & O. Schaumann, *Deutsch. med. Wochschr.* **1939**, 967; O. Eisleb, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **74**, 1433 (1941).

³⁾ K. Ruckstuhl, *Diss.*, Bern 1939.

⁴⁾ R. Magnus, *Pflügers Arch.* **102**, 123 (1904).

Toxizität und analgetische Wirkung von 1-Methyl-4-benzyl-piperidin-4-carbonsäure-äthylester (VIII), verglichen mit Dolantin.

Die analgetische Wirkung ist als maximale Reizschwelle in Prozenten des Ausgangswertes (= 100%) ausgedrückt und am selben Tier mit Dolantin verglichen.

VIII DL 50 Ratte i.v. 50 mg/kg		Dolantin DL 50 Ratte i.v. 46,5 mg/kg	
mg/kg	Analgesie %	mg/kg	Analgesie %
10 i.v.	300	10 i.v.	388
10 i.v.	286	10 i.v.	500
10 i.v.	150	10 i.v.	162
10 i.v.	200	10 i.v.	600

Die Wirksamkeit des Dolantins hängt offenbar von den bigeminierten Ringen ab (Phenyl-Piperidin). Eine ähnliche Beobachtung machten *Bockmühl & Ehrhart*¹⁾ in der Polamidon-Reihe (Phenyl-Phenyl bigeminiert); durch Einführen einer Benzylgruppe an Stelle einer Phenylgruppe wurde die Wirksamkeit stark herabgesetzt.

Experimenteller Teil.

Die Smp. sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert. Die Mikroanalysen wurden in unserer analytischen Abteilung (Leitung Dr. H. *Lehner*) ausgeführt.

N,N-Dimethyl- β -aminoäthyl-cyanessigsäure-äthylester (I). *Huber* et al.²⁾ erhielten diesen Ester in einer Ausbeute von 39%. Wie wir feststellten, kann die Ausbeute auf 67% erhöht werden, wenn nach der Reaktion der basische Ester mit eiskalter, verd. Salzsäure ausgeschüttelt und so vom Cyanessigeste abgetrennt wird.

N-Benzyl-N-methyl- β -aminoäthyl-cyanessigsäure-äthylester(II). 60g Natrium-cyanessigsäure-äthylester (0,325 Mol) wurden durch Rühren in 170 cm³ Cyanessigsäure-äthylester suspendiert und auf 100° erwärmt. Innerhalb 1 Std. tropfte man 60g (0,325 Mol) 2-Chloräthyl-methyl-benzylamin³⁾ in 80 cm³ abs. Benzol zu und erhitzte dann noch 1 Std. unter Rühren auf 100°. Nach dem Abkühlen wurde mit eiskalter verd. Salzsäure erschöpfend ausgeschüttelt, die sauren Auszüge zweimal mit Äther gewaschen, dann mit Sodälösung alkalisch gestellt und zweimal mit Äther ausgeschüttelt. Die über Pottasche getrockneten Ätherauszüge ergaben 77,2 g eines rotbraunen Öles, n_D^{20} 1,4990, das sich beim Versuch, im Hochvakuum zu destillieren, zersetzte. Die Analyse wurde deshalb mit dem Rohprodukt ausgeführt.

$C_{15}H_{20}N_2O_2$ (260,33) Ber. N 5,38% Gef. N 5,25% (Perchlorsäure-Titration)

Die Titration mit Kaliummetholat in Dimethylformamid ergab einen Gehalt von 99,9% d. Th.

1,1-Dimethyl-piperidinium-4-cyano-4-carbonsäure-äthylester-bromid (III). 131 g N,N-Dimethyl- β -aminoäthyl-cyanessigsäure-äthylester (I) in 520 cm³ abs. Dioxan wurden mit 27,8 g Natriumamid unter Rückfluss gekocht, bis alles in Lösung gegangen war. Die Lösung kühlte man auf ca. 40° ab, versetzte mit 134 g Äthylenbromid und erwärmte unter Rühren 1 Std. auf 50–55° (Innentemperatur), wobei gelegentlich gekühlt werden musste. Den dicken Brei erhitzte man darauf unter Rühren 1 ½ Std. auf 90°. Nach dem Abkühlen wurde das ausgefallene Natriumbromid und quaternäre Salz abgenutscht und mit abs. Dioxan gewaschen. Das Gemisch extrahierte man mit heissem

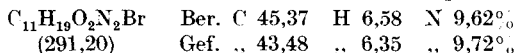
¹⁾ *M. Bockmühl & G. Ehrhart*, Liebigs Ann. Chem. **561**, 52 (1949).

²⁾ *W. Huber, R. O. Clinton, W. Boehme & M. Jackmann*, J. Amer. chem. Soc. **67**, 1618 (1945).

³⁾ *J. C. Sheeham & C. E. Mumaw*, J. Amer. chem. Soc. **72**, 2129 (1950).

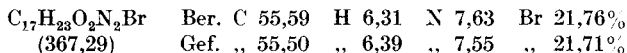
Methanol, filtrierte über Hyflo vom Natriumbromid ab, engte das Filtrat etwas ein und kristallisierte auf Zusatz von wenig Äther. Ausbeute: 63 g prismatische Kristalle vom Smp. 176° (Zers.).

Die Mutterlauge wurde eingedampft, der Rückstand mit Alkohol extrahiert und vom Natriumbromid abfiltriert. Aus dem Filtrat erhielt man auf Zusatz von Äther noch 14,9 g Kristalle vom Smp. 174° (Zers.). Gesamtausbeute: 37,6%. Zur Analyse kristallisierte man eine Probe zweimal aus Alkohol. Prismatische Kristalle vom Smp. 175–176° (Zers.).



Durch wiederholtes Umkristallisieren liess sich keine analysenreine Substanz gewinnen.

1-Benzyl-1-methyl-piperidinium-4-cyano-4-carbonsäure-äthylesterbromid (IV). 77,2 g (0,297 Mol) N-Benzyl-N-methyl- β -aminoäthyl-cyanessigsäure-äthylester (II) in 250 cm³ abs. Dioxan wurden mit 11,6 g (0,297 Mol) Natriumamid unter Rühren auf 90° erwärmt, bis alles Natriumamid in Lösung gegangen war. Die Lösung kühlte man auf ca. 50° ab, versetzte mit 55,6 g (0,297 Mol) Äthylenbromid und erwärmte langsam auf 70–80°; sobald die exotherme Reaktion abgeklungen war, erwärmte man noch 1 Std. auf 90°. Nach dem Abkühlen wurden das ausgefallene Natriumbromid und quaternäre Salz abgenutscht, mit abs. Dioxan gewaschen, der Rückstand in abs. Alkohol aufgenommen und vom Natriumbromid abzentrifugiert. Das alkoholische Filtrat dampfte man im Vakuum zur Trockne ein, löste den Rückstand in abs. Isopropylalkohol und filtrierte vom Natriumbromid über Hyflo ab. Das Filtrat wurde im Vakuum eingengt und nach Zusatz von abs. Äther kristallisieren gelassen. Ausbeute: 25 g, Smp. 160–165° (Zers.). Zur Analyse wurde eine Probe zweimal aus abs. Alkohol-Äther umkristallisiert, farblose Blättchen vom Smp. 180–182°.



1-Methyl-4-cyano-piperidin (X) aus (III). 19,3 g 1,1-Dimethyl-piperidinium-4-cyano-4-carbonsäure-äthylesterbromid (III) liess man in 50 cm³ 2-n. Salzsäure 2 Std. bei 20° stehen; darauf dampfte man am Vakuum im Wasserbad von 45° ein und trocknete den kristallisierten Rückstand über festem Kaliumhydroxyd im Vakuum. Das Kristallisat wurde mit abs. Aceton angerieben und auf Zusatz von abs. Äther abgenutscht. Ausbeute: 18,5 g rohe Säure V vom Smp. 178–180° (unter Decarboxylierung).

18,5 g Säure V wurden in einem Vigreux-Kolben im Vakuum im Metallbad bei 230–250° pyrolysiert. Das Destillat der eisgekühlten Vorlage verdünnte man mit abs. Äther, filtrierte von wenig fester Substanz und dampfte das Filtrat am Vakuum vorsichtig ein. Rückstand: 6,4 g Öl. Sdp. 82–85°/12 mm, $n_D^{20} = 1,4609$. 5,6 g Hauptfraktion. Ausbeute: 68% d. Th., berechnet auf 1,1-Dimethyl-piperidinium-4-cyano-4-carbonsäure-äthylesterbromid (III). (Nach Grob & Renk¹): Sdp. 85–88°/14 mm, $n_D^{25} = 1,4603$.)



Pikrat: Aus Methanol-Wasser gelbe Nadeln vom Smp. 244–247° (nach Grob & Renk¹): Smp. 245–247°).

1-Methyl-4-benzyl-4-cyano-piperidin (IX). Zu 4,9 g (0,213 At.) pulv. Natrium in 60 cm³ abs. Benzol wurden unter Rühren und Einleiten von trockenem Stickstoff bei 40° 12 g (0,106 Mol) Chlorbenzol zugegeben. Nach ca. 10 Min. trat eine exotherme Reaktion ein; durch Kühlen hielt man die Innentemperatur zwischen 30 und 36°. Nach ca. 2 Std. war die Reaktion beendet; die Mischung wurde noch 6 Std. bei 20° gerührt.

Zum Phenylnatrium tropfte man innerhalb 10 Min. 12,4 g (0,1 Mol) 1-Methyl-4-cyano-piperidin (X) in 20 cm³ abs. Benzol zu, wobei die Temperatur durch Kühlen auf ca. 20° gehalten wurde. Nach 45 Min. Rühren bei 23° kühlte man die Mischung auf ca. 8° ab und tropfte innerhalb 20 Min. 18,5 g (0,1 Mol) Benzylbromid in 30 cm³ abs. Benzol zu; die Temperatur wurde dabei durch Kühlen zwischen 8° und 10° gehalten. Sobald alles

¹) C. A. Grob & E. Renk, Helv. 37, 1672 (1954).

Benzylbromid zugegeben war, rührte man 1 Std. bei Zimmertemperatur und liess die Mischung über Nacht stehen.

Anschliessend wurden unter Rühren 5 cm³ Alkohol und dann 80 cm³ Wasser zugegeben und die organische Phase abgetrennt. Wenig Öl war dabei weder in Benzol noch in Wasser löslich; es handelte sich vermutlich um quaternisierte Base. Die wässrige Phase schüttelte man noch einmal mit Äther aus, trocknete die vereinigten organischen Phasen über K₂CO₃ und destillierte den Rückstand im Vakuum. Die Hauptfraktion, 9,2 g Öl vom Sdp. 82–103°/0,07 mm, wurde rektifiziert. Fraktionen: 1. 79–86°/0,07 mm (wenig), kristallisiert; 2. 89–91°/0,07 mm (0,4 g), $n_D^{21} = 1,5448$; 3. 91–92°/0,07 mm (4,2 g), $n_D^{21} = 1,5401$; 4. 92°/0,07 mm (3,8 g), $n_D^{21} = 1,5389$; 5. 93–96°/0,07 mm (0,5 g).

Die Analyse wurde mit Fraktion 4 ausgeführt.

C₁₄H₁₈N₂ (214,30) Ber. N 13,07% Gef. N 13,15%

Hydrochlorid: aus abs. Alkohol prismatische Kristalle vom Smp. 272–273 (Zers., in der Kapillare bestimmt, da Substanz sublimiert).

C₁₄H₁₉N₂Cl (250,77) Ber. C 67,05 H 7,64% Gef. C 66,99 H 7,54%

Pikrat: aus Methanol gelbe, feine Nadeln vom Smp. 203–204°.

C₂₀H₂₁O₇N₅ (443,41) Ber. C 54,17 H 4,77% Gef. C 54,22 H 4,90%

Methiodid: aus abs. Alkohol flache, prismatische Kristalle vom Smp. 250,5–252°.

C₁₅H₂₁N₂J (356,25) Ber. C 50,57 H 5,94% Gef. C 50,51 H 6,04%

1-Methyl-4-benzyl-piperidin-4-carbonsäure-amid (VII). 4,1 g 1-Methyl-4-benzyl-4-cyano-piperidin (IX) wurden in 40 cm³ Alkohol gelöst und mit 40 cm³ 6-Proz. wässriger Natronlauge 20 Std. unter Rückfluss gekocht. Man dampfte darauf den Alkohol am Vakuum ab und schüttelte dreimal mit Chloroform aus. Die mit Pottasche getrockneten Chloroformauszüge hinterliessen einen teilweise kristallisierten Rückstand, der in wenig Aceton gelöst wurde und auf Zusatz von Äther-Petroläther kristallisierte. Ausbeute: 1,3 g prismatische Platten vom Smp. 175–176°. Durch Umkristallisieren wurde der Smp. nicht verändert, die ölige Mutterlauge betrug 2,8 g (Weiterverarbeitung siehe unten).

C₁₄H₂₀ON₂ Ber. C 72,38 H 8,68 N 12,05%
(232,32) Gef. „ 71,97 „ 8,55 „ 11,77%

1-Methyl-4-benzyl-piperidin-4-carbonsäure-äthylester (VIII). 2,8 g ölige Mutterlauge (siehe oben) wurden mit 30 cm³ konz. Salzsäure 20 Std. unter Rückfluss gekocht. Darauf dampfte man am Vakuum zur Trockne ein, löste den Rückstand in Wasser und schüttelte zweimal mit Äther zur Entfernung von wenig unlöslichem Öl (160 mg) aus. Die wässrige, saure Phase stellte man mit verd. NaOH alkalisch und schüttelte zweimal mit Äther aus (550 mg wasserunlösliches Öl). Die wässrige alkalische Phase wurde mit konz. HCl angesäuert und am Vakuum zur Trockne gebracht. Den Rückstand löste man in abs. Isopropanol, filtrierte vom Natriumchlorid ab und brachte das Filtrat am Vakuum zur Trockne. Ausbeute: 2,6 g amorphe Säure VI.

2,6 g amorphe Säure VI kochte man mit 30 cm³ Thionylchlorid 110 Min. unter Rückfluss. Das überschüssige Thionylchlorid wurde am Vakuum abgesaugt, der Rückstand mit 20 cm³ abs. Benzol versetzt und wieder abgesaugt. Das Säurechlorid kochte man mit 30 cm³ abs. Alkohol 2½ Std. unter Rückfluss und dampfte darauf den Alkohol am Vakuum ab. Den Rückstand löste man in wenig Wasser, stellte mit verd. NaOH alkalisch und schüttelte zweimal mit Äther aus. Die über Pottasche getrockneten Ätherauszüge hinterliessen 1,94 g braunes Öl. Sdp. 100–102°/0,07 mm; $n_D^{22} = 1,5136$; Ausbeute 1,55 g.

C₁₆H₂₃O₂N Ber. C 73,53 H 8,87 N 5,36%
(261,35) Gef. „ 73,80 „ 8,62 „ 5,43%

Hydrochlorid: aus abs. Isopropanol-Äther prismatische Krist., Smp. 180–182°.

Pikrat: aus Alkohol gelbe Platten vom Smp. 160–161°.

C₂₂H₂₆O₉N₄ (490,46) Ber. C 53,87 H 5,34% Gef. C 53,78 H 5,46%

Methiodid: aus abs. Alkohol flache Platten vom Smp. 229–230°.

C₁₇H₂₆O₂NJ (403,31) Ber. C 50,62 H 6,50% Gef. C 50,54 H 6,35%

Zusammenfassung.

Es wird eine neue Synthese des 1-Methyl-4-cyano-piperidins (X) über das 1,1-Dimethyl-piperidinium-4-cyano-carbonsäure-äthylesterbromid (III) beschrieben.

Das 1-Methyl-4-cyano-piperidin (X) liess sich mit Benzylchlorid C-alkylieren und in den 1-Methyl-4-benzyl-piperidin-4-carbonsäure-äthylester (VIII) überführen.

Forschungsinstitut Dr. A. Wander AG., Bern,
Leiter: P.-D. Dr. med. G. Schönholzer.

105. Die optische Konfiguration der beiden β -Methoxyadipinsäuren und der Steroide

von M. Viscontini und P. Miglioretto.

(23. IV. 55.)

Im Laufe unserer Arbeiten auf dem Gebiet von β -Ketosäureestern konnten wir eine einfache Darstellungsmethode der DL- β -Methoxyadipinsäure entwickeln¹⁾. Es erschien uns wichtig, die optische Konfiguration beider Antipoden der nun leicht zugänglichen Säure sicherzustellen, um so mehr, als die (-)- β -Methoxyadipinsäure von S. Bergström bei der Oxydation von Calciferol-methyläther (I) als Spaltprodukt des Ringes A erhalten wurde²⁾. A. Lardon & T. Reichstein vermuteten, dass die (+)- β -Methoxyadipinsäure der L-Reihe angehöre, betonten jedoch selbst, dass nicht alle Unsicherheiten beseitigt worden sind, da grosse Schwierigkeiten während der Arbeit angetroffen wurden³⁾.

Zur Sicherstellung der Konfiguration führten wir einerseits die beiden Antipoden IIa und IIb der β -Methoxyadipinsäure und andererseits die L-Apfelsäure, deren Konfiguration nach K. Freudenberg & F. Brauns⁴⁾ bewiesen worden ist, in die entsprechende D- und L-1,4-Diamino-2-methoxy-butan-hydrochloride VIa und VIb über.

Es zeigte sich, dass die aus (-)- β -Methoxyadipinsäure (IIa) erhaltene Verbindung VIa mit der aus natürlicher L-Apfelsäure stammenden identisch war. Somit gehört die (-)- β -Methoxyadipinsäure – entgegen der Vermutung von A. Lardon & T. Reichstein – der L-Reihe an. Daraus ergibt sich, dass die bisher willkürlich der Hydro-

¹⁾ M. Viscontini & H. Köhler, Helv. **37**, 42 (1954).

²⁾ Helv. **32**, 3 (1949). Siehe auch S. Bergström, A. Lardon & T. Reichstein, Helv. **32**, 1617 (1949).

³⁾ Helv. **32**, 2003 (1949).

⁴⁾ Ber. **55**, 1339 (1922).