

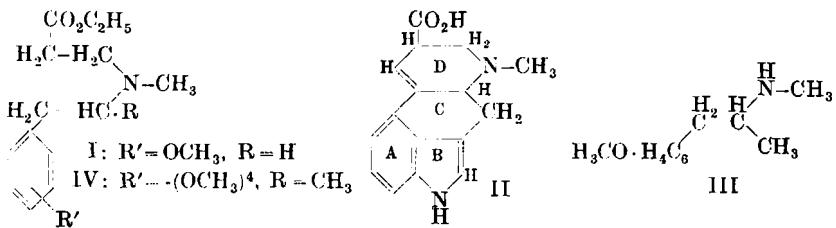
Läßt man auf eine Lösung der Verbindung mit der roten Halochromie in Kohlenstoff-tetrachlorid trockenes Chlor einwirken, so wird zuerst eine unlösliche Additionsverbindung ausgeschieden, die bald wieder in Lösung geht. Wenn kein Chlor mehr aufgenommen wird, wird der Überschuß mit trockener Luft entfernt, der Rückstand in Äther aufgenommen, getrocknet und der Äther verdampft. Es bleibt ein Öl zurück, das keine Halochromie mehr zeigt und mit Tetrachlordinthian nicht identisch ist.

5. Hans Plieninger: Die Synthese von Modellsubstanzen für die Lysergsäure, I. Mitteilung

[Aus dem Forschungslaboratorium der Knoll A.-G., Ludwigshafen a. Rh.]
(Eingegangen am 7. Juni 1952)

Die Synthese der 1,6-Dimethyl-5-[4-methoxy-phenyl]-pyridin-carbonsäure-(3), ihres Tetrahydro- und Hexahydro-Derivates, sowie einer Reihe anderer uterusaktiver Amine wird beschrieben.

Vor kurzem wurden synthetische Verbindungen mit Uteruswirkung beschrieben, die durch Anlagerung von Acrylsäureester an substituierte Phenyl-äthylamine hergestellt wurden (I)¹). Die wirksamsten Verbindungen haben Methoxygruppen im Ring und besitzen etwa ein Zehntel der Aktivität des Ergobasins. Zu der Konstitution der Lysergsäure (II), die bekanntlich die Muttersubstanz aller natürlichen Mutterkornalkaloide ist, besteht nur eine entfernte Verwandtschaft. Für die pharmakologische Wirkung kann man annehmen, daß die Methoxygruppen im Kern die Indolgruppierung teilweise ersetzen können. Wir versuchten, durch Einführung einer Methylgruppe zu wirksameren Verbindungen zu gelangen. Durch Anlagerung von Acrylsäure-äthylester an 2-Methylamino-1-[4-methoxy-phenyl]-propan (III) wurde so die Verbindung IV hergestellt, die ebenfalls uterusaktiv ist.



Die Verbindung IV besitzt ein asymmetrisches Kohlenstoffatom, und wir haben, um möglicherweise die Wirkung zu steigern, beide optisch-aktiven Isomeren hergestellt. Wir gingen hierbei von der optisch-aktiven Base III aus, die sich durch fraktionierte Kristallisation ihres weinsauren Salzes erhalten läßt²). Bei der Anlagerung von Acrylsäureester bleibt die optische Aktivität trotz längerer Behandlung bei erhöhter Temperatur erhalten, und wir

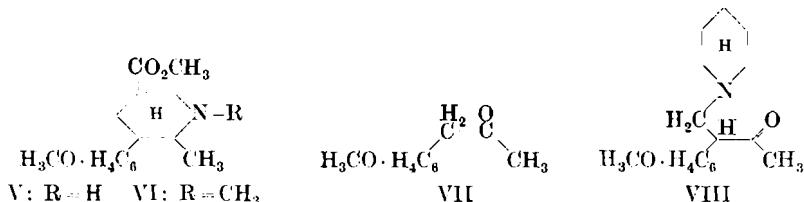
¹⁾ R. Baltzly, V. Dvorkovitz u. A. P. Phillips, J. Amer. chem. Soc. **71**, 1162 [1949].

²⁾ Nach unveröffentlichten Versuchen von Dr. G. Hildebrandt in unserem Laboratorium.

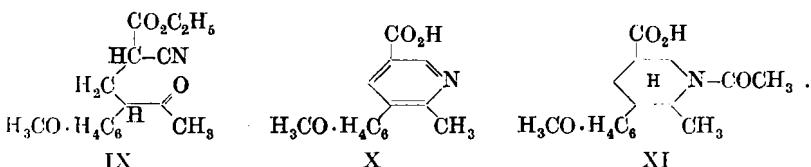
konnten die beiden optischen Antipoden der Verbindung IV als Oxalate kristallisiert erhalten. Die linksdrehende Verbindung zeigte sich der rechtsdrehenden an Wirkung überlegen.

Alle diese Verbindungen, die durch Anlagerung von Acrylsäureester hergestellt wurden, zerfallen als Hydrochloride in wäßriger Lösung wieder in Acrylester und Ausgangsbase.

Um stabile Verbindungen zu erhalten und möglicherweise eine Wirkungssteigerung zu erzielen, haben wir weiter die Piperidin-Derivate V und VI hergestellt, die den Ring D der Lysergsäure enthalten.



Die Synthese geht aus von Methyl-*p*-methoxy-benzyl-keton (VII), das sich mit Formaldehyd und Piperidinhydrochlorid in guter Ausbeute zu der Mannich-Base VIII kondensieren läßt. Die Base wird mit einem Molekül Dimethylsulfat umgesetzt und das nicht isolierte quartäre Salz mit Kaliumcyanessigester umgesetzt. Hierbei tritt Austausch nach Mannich zu dem Cyanketon IX unter Abspaltung von Methylpiperidin ein.



Solche Cyanketone lassen sich durch katalytische Hydrierung in Piperidin-Derivate überführen³⁻⁶). Auch bei IX erfolgte Reduktion unter Bildung des 6-Methyl-5-[4-methoxy-phenyl]-piperidin-carbonsäure-(3)-methylesters(V), der als Oxalat kristallisiert werden konnte. Dabei trat Umesterung ein, da in Methanol hydriert wurde. Überraschenderweise entsteht nebenher in nicht unerheblichen Mengen das entsprechende Pyridin-Derivat. Es wurde in Form der schön kristallisierten freien Säure X identifiziert. Piperidin- und Pyridin-Verbindung lassen sich dank ihrer verschiedenen Basizität leicht voneinander trennen.

Einen Hinweis dafür, daß bei einer derartigen Reduktion ungesättigte Verbindungen auftreten können, haben Arbeiten von V. Bockelheide und S. Rothschild⁷⁾ sowie in

³⁾ A. Wohl u. R. Maag, Ber. dtsch. chem. Ges. **43**, 3280 [1910].

⁴⁾ H. Henecka, Angew. Chem. **60**, 59 [1948].

⁵⁾ H. Henecka, Chem. Ber. **82**, 104 [1949].

⁶⁾ N. F. Albertson, J. Amer. chem. Soc. **72**, 2594 [1950].

⁷⁾ J. Amer. chem. Soc. **71**, 879 [1949].

jüngster Zeit von N. F. Albertson⁸⁾ und R. Kallischnigg⁹⁾ ergeben. Es scheint damit, als ob dieser Reaktion eine allgemeinere Bedeutung zukommt.

Durch die Wahl des Katalysators und der Temperatur kann man das Verhältnis Piperidin- zu Pyridin-Verbindung variieren. Raney-Nickel begünstigt das Entstehen der erstgenannten, Raney-Kobalt das der letztgenannten Verbindung.

Die Bildung der Pyridin-Verbindung könnte man sich durch intramolekulare Wasserstoffverschiebung und Wasserabspaltung aus dem Cyanketon IX vorstellen. Eine Hydrierung ist formal nicht notwendig, und doch gelingt die Reaktion nur bei Gegenwart von Wasserstoff. Es ist daher eher der Reaktionsmechanismus anzunehmen, wie ihn H. Henecka⁵⁾ vorschlägt, wonach die erste Stufe in einer Hydrierung der Nitrilgruppe zum Aldimin besteht und in diesem Stadium bereits Ringschluß zu einem Dihydropyridin erfolgt. Von hier aus kann Disproportionierung zum Piperidin- und Pyridin-Derivat erfolgen. Unsere Beobachtung ist somit eine Bestätigung der Heneckaschen Vorstellung.

Mit Dimethylsulfat erhielten wir aus X das schön kristallisierende Methosulfat, dessen Hydrierung mit Platinoxyd in guter Ausbeute zum Ziel der Synthese (VI) führte. Diese Verbindung ist natürlich auch als Salz in wäßriger Lösung stabil.

Auch von der Piperidin-Verbindung V aus kann VI durch Methylierung mittels Dimethylsulfats — allerdings in sehr schlechter Ausbeute — erhalten werden.

Bei den Verbindungen V und VI kann man wegen der drei vorhandenen Asymmetriezentren drei Racemate erwarten.

Da wir aber aus den entsprechenden Basen in guter Ausbeute krist. Oxalate erhielten, deren Schmelzpunkte sich beim Umkristallisieren nur wenig veränderten, muß man annehmen, daß vorwiegend nur ein Racemat bei der reduktiven Cyclisierung entstanden ist. Es handelt sich hierbei um eine energiereiche und daher verhältnismäßig unbeständige Form, wie sie bekanntlich öfter bei Hydrierungen beobachtet wird.

Bei der Destillation der Base V bei mäßigem Vakuum und daher zu hoher Temperatur (220°) stellten wir eine Umlagerung fest und konnten danach kein krist. Oxalat mehr fassen. Daß keine Zersetzung eingetreten ist, zeigt das folgende Verhalten: Verseift man die erhitzte Base zur freien Piperidincarbonäure und acetyliert am Stickstoff, so erhält man eine Acetyl-Verbindung XI, die nach zweimaligem Umkristallisieren in feinen Nadeln vom Schmp. 207° erhalten wird.

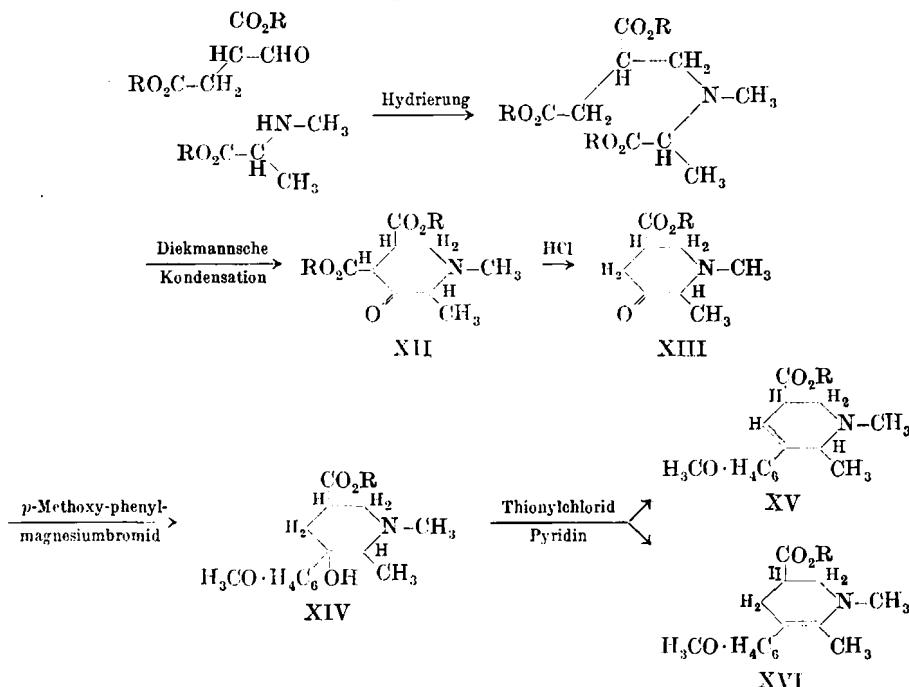
Verseift man dagegen die Base, von der wir das Oxalat kristallisieren konnten, und acetyliert, so erhält man eine isomere Säure vom Schmp. 209–210°, die aber in derben Prismen kristallisiert. Sie ergibt mit der obigen Säure eine Schmelzpunktserniedrigung auf 180°.

Durch die hohe Temperatur ist anscheinend ein stabileres Gemisch von Racematen entstanden, wobei wir nicht wissen, an welchem C-Atom Umlagerung erfolgt ist. Von der Lysergsäure (II), die in ihrem Ring D unseren Verbindungen ähnlich ist, wissen wir, daß an dem C-Atom, das die Carboxygruppe trägt, leicht sterische Umlagerung eintritt (Lysergsäure → Isolysergsäure); möglicherweise ist das bei uns auch der Fall.

⁸⁾ J. Amer. chem. Soc. 74, 249 [1952].

⁹⁾ Bisher unveröffentlichte Versuche.

Da die Verbindungen V und VI auf den Kaninchenuterus *in situ* auch nur eine verhältnismäßig schwache Wirkung ausüben, wurde versucht, der Lysergsäure-Konstitution näherzukommen. Bekanntlich tritt bei den hydrierten Mutterkornalkaloiden die Uteruswirkung zugunsten der sympatheticolytischen Wirkung zurück. In der Annahme, daß die Uteruswirksamkeit auch bei unseren Modellsubstanzen durch die Doppelbindung in 3.4-Stellung gesteigert wird, haben wir die Verbindungen XIV und XV nach dem folgenden Formelschema synthetisiert. Vorher hatten wir vergeblich versucht, die Pyridin-Verbindung X bzw. ihr Methosulfat partiell zu hydrieren.



N-Methyl-alaninester wird in bekannter Weise mit Formylbernsteinsäureester umgesetzt¹⁰⁾ und das Kondensationsprodukt mit Raney-Nickel hydriert. Die hydrierte Base kondensiert sich unter dem Einfluß von Natriumäthylat in Toluol zum Ketoester XII und gibt unter Ketonspaltung mit verdünnter Mineralsäure und nachträglicher Veresterung den Piperidonester XIII. Diese Verbindung ist ein gelbes Öl von basischem Geruch.

Die Einwirkung von *p*-Methoxy-phenyl-magnesiumbromid¹¹⁾ auf einen Überschuß an Ketoester führt zu dem nicht kristallisierenden *tert.* Alkohol XIV, wobei die größere Reaktionsfähigkeit der Ketogruppe gegenüber der

¹⁰⁾ C. A. Grob u. P. Ankli, Helv. chim. Acta **32**, 2010 [1949].

¹¹⁾ Die Herstellung d. Anisyl-Grignard-Lösung machte anfangs große Schwierigkeiten. Sie ist von L. H. Welsh u. N. L. Drake, J. Amer. chem. Soc. **60**, 59 [1938], ohne nähere Anweisungen für die Darstellung beschrieben worden. Die Reaktion ist aber nach unserer Erfahrung nur durchführbar, wenn man den im Versuchsteil beschriebenen Kunstgriff, eine Aktivierung des Magnesiums mit Methyljodid, anwendet.

Estergruppe ausgenützt wird. Durch Wasserabspaltung mittels Thionylchlorids in Pyridin¹²⁾ erhält man in mäßiger Ausbeute ein schön kristallisiertes Oxalat der Formel XV bzw. XVI. Eine Entscheidung, in welcher Richtung die Wasserabspaltung erfolgt ist, steht vorläufig noch aus. Die Verbindung zeigte sich in ihrer pharmakologischen Wirkung den gesättigten Derivaten V und VI deutlich überlegen.

Hrn. Dr. R. Kallischnigg bin ich für wertvolle Anregungen zu Dank verpflichtet.

Beschreibung der Versuche¹³⁾

β-[N-Methyl-N-(4-methoxy-phenyl-propyl-(2))-amino]-propionsäure-äthylester (IV): 50 g 2-Methylamino-1-[4-methoxy-phenyl]-propan (III) werden mit 100 ccm Acrylsäureäthylester und etwas Hydrochinon 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Der überschüss. Acrylester wird i.Vak. abgedampft und der Rückstand in verd. Salzsäure gelöst. Von nicht basischen Anteilen wird durch Ausäthern abgetrennt. Die saure Lösung wird mit Soda alkalisch gemacht und die ausfallende Base mit Äther aufgenommen. Nach dem Trocknen und Verdampfen des Äthers bleiben 60 g eines Rückstandes, der bei 135°/10⁻² Torr destilliert werden kann.

$C_{16}H_{25}O_3N$ (279.4) Ber. C 68.79 H 9.01 N 5.01 Gef. C 68.94 H 8.92 N 5.02
Das Oxalat schmilzt bei 139–140°.

Die optisch-aktiven Verbindungen werden analog aus den optisch-aktiven Ausgangsbasen hergestellt; $[\alpha]_D^{20}$: ± 23 (als HCl-Salz gemessen).

Hydrochlorid des 1-Piperidino-2-[4-methoxy-phenyl]-butanon- (3) (VIII): 164 g Methyl-p-methoxy-benzyl-keton (VII) werden mit 121 g Piperidinhydrochlorid und 120 ccm etwa 25-proz. Formalin-Lösung in einem wärmefesten Exsiccator auf dem Wasserbad i.Vak. erhitzt. Das Wasser destilliert ab und der Rückstand wird homogen; nach kurzer Zeit erstarrt er vollständig. Aus viel Aceton schöne Nadeln vom Schmp. 165°.

$C_{16}H_{23}O_2N \cdot HCl$ (297.8) Ber. C 64.53 H 8.12 N 4.70 Cl 11.90
Gef. C 64.41 H 8.15 N 4.70 Cl 11.97

5-Keto-4-[4-methoxy-phenyl]-2-cyan-capronsäureäthylester (IX): Man löst 30 g des vorstehend beschriebenen Hydrochlorids von VIII in möglichst wenig Wasser und verwandelt mit Soda-Lösung in die Base. Diese wird in Äther aufgenommen und die Lösung gut getrocknet. Nach dem Verdampfen des Äthers wird mit 100 ccm absol. Alkohol verdünnt und unter Kühlung und Rühren bei 20–30° $1/10$ Mol Dimethylsulfat zugegeben; dann läßt man 1 Stde. bei 20° stehen. In diese Lösung gibt man auf einmal eine Suspension von Kaliumcyanessigester (aus 5.6 g Kalium und 11.5 g Cyanessigester in 250 ccm Alkohol). Beim Zusammengießen tritt lebhafte Reaktion und Steigerung der Temperatur auf 50° ein; anschließend wird noch 30 Min. auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Abkühlen fällt reichlich Natriummethosulfat aus, das abgesaugt wird. Das Filtrat wird i.Vak. weitgehend eingeengt, mit Chloroform versetzt, die Chloroform-Lösung gründlich mit Wasser und verd. Säure ausgeschüttelt und das Lösungsmittel verdampft. Es bleiben 25 g eines dicken Öls zurück, welches bei 140 bis 150°/10⁻² Torr destilliert wird.

$C_{16}H_{19}O_4N$ (289.3) Ber. N 4.84 Gef. N 5.00

6-Methyl-5-[4-methoxy-phenyl]-piperidin-carbonsäure-(3)-methylester (V): Man löst 50 g des im vorstehenden Versuch beschriebenen Cyanketons IX in 40 ccm Methanol und hydriert bei 115° mit 7 g methanolfeuchtem Raney-Nickel (100 Atü Wasserstoff); nach 20 Stdn. ist die Wasserstoff-Aufnahme beendet. Nach dem Abkühlen wird der Autoklaven-Inhalt filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird mit 50 ccm Äther

¹²⁾ W. C. Stoll, Ch. J. Movet u. Ch. Frey, Helv. chim. Acta **33**, 1194 [1950].

¹³⁾ Die Mikroanalysen wurden in unserem Mikroanalyt. Laboratorium, Leitung Dr. F. Fischer, durchgeführt.

versetzt und noch vorhandenes Methanol mit Wasser ausgeschüttelt. Nun zieht man mit verd. Essigsäure die „Piperidin-Fraktion“ aus. Diese essigsaure Lösung wird mit Aktivkohle geklärt und die Base mit Kaliumcarbonat in Freiheit gesetzt. Das abgeschiedene Öl wird in Äther aufgenommen und nach dem Trocknen und Verdampfen des Äthers bei 155–160°/10⁻² Torr. destilliert; Ausb. 12 g. Die Base wurde als Oxalat zur Kristallisation gebracht; Schmp. 183–184°.

$C_{15}H_{21}O_5N \cdot C_2H_2O_4$ (353.4) Ber. C 57.78 H 6.56 N 3.96 Gef. C 57.80 H 6.63 N 3.99

6-Methyl-5-[4-methoxy-phenyl]-pyridin-carbonsäure-(3)(X): Bei dem letzten Versuch sind die „Pyridinanteile“ in dem Äther geblieben. Dieser Äther wird verdampft und der Rückstand mit alkohol. Natronlauge unter Rückfluß erhitzt, bis alles wasserlöslich geworden ist. Die alkal. Lösung wird mit Tinkohle geklärt und mit Essigsäure angesäuert. Der ausfallende schmierige Niederschlag wird in Äther aufgenommen, aus dem beim Stehen etwa 5 g Pyridin carbonsäure X kristallisiert ausfallen; Schmp. 254°.

$C_{14}H_{13}O_3N$ (243.3) Ber. C 69.12 H 5.39 N 5.76 Gef. C 69.20 H 5.43 N 5.72

1,6-Dimethyl-5-[4-methoxy-phenyl]-3-carbomethoxy-pyridinium-methosulfat: 5 g der vorstehend beschriebenen Carbonsäure X werden in methylalkohol. Salzsäure so lange unter Rückfluß erhitzt, bis völlige Auflösung eingetreten ist. Der überschüss. Alkohol wird eingedampft und der Rückstand mit Soda-Lösung behandelt. Die abgeschiedene Base wird in Äther aufgenommen und getrocknet. Nach dem Verdampfen des Äthers bleibt ein Sirup zurück, der mit 2.5 ccm Dimethylsulfat vermischt wird. Beim Erwärmen auf dem Wasserbad tritt bald Kristallisation ein; aus Methanol und Äther farblose Nadeln vom Schmp. 193°.

$C_{17}H_{21}O_5NS$ (383.4) Ber. C 53.26 H 5.52 N 3.65 Gef. C 53.14 H 5.68 N 3.69

1,6-Dimethyl-5-[4-methoxy-phenyl]-piperidin-carbonsäure-(3)-methylester (VI): 1.8 g des vorstehend beschriebenen Methosulfats werden in Methanol gelöst und mit Platinoxyd bis zur Aufnahme von 360 ccm Wasserstoff hydriert; dann wird filtriert und eingedampft. Die Base wird durch Soda-Lösung in Freiheit gesetzt und dann in Äther aufgenommen. Nach dem Trocknen wird zu der Äther-Lösung eine Lösung von 450 mg wasserfreier Oxalsäure in 2 ccm Methanol zugegeben. Das zuerst als Öl ausgefallene Oxalat von VI kristallisiert beim Reiben; aus Methanol derbe, farblose Nadeln vom Schmp. 191°.

$C_{16}H_{23}O_5N \cdot C_2H_2O_4$ (367.4) Ber. C 58.85 H 6.86 N 3.81 Gef. C 58.81 H 6.89 N 3.79

6-Methyl-5-[4-methoxy-phenyl]-1-acetyl-piperidin-carbonsäure-(3) (XI): Man erhitzt 10 g der Piperidinbase V mit alkohol. Natronlauge kurze Zeit unter Rückfluß. Nachdem alles wasserlöslich geworden ist, wird mit Wasser verdünnt und die Mischung unterhalb 10° mit 5 ccm Essigsäureanhydrid behandelt. Beim Ansäuern fällt ein Öl aus, das bald kristallisiert. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Alkohol erhält man derbe, farblose Prismen vom Schmp. 209–210°.

Führt man den gleichen Versuch bei einer „Piperidinbase“ durch, die bei der Destillation auf etwa 220° erhitzt worden ist, so erhält man nach der gleichen Aufarbeitung feine Nadeln vom Schmp. 207°; Misch-Schmp. 180°.

$C_{16}H_{21}O_4N$ (291.3) Ber. C 65.98 H 7.26 N 4.81

Gef. C 65.95 H 7.29 N 4.85 (Präp. v. Schmp. 210°)

Gef. C 65.90 H 7.31 N 4.84 (Präp. v. Schmp. 207°)

Kondensationsprodukt von N-Methyl-alanin-äthylester mit Formylbernsteinsäure-äthylestern: 280 g Formylbernsteinsäure-äthylester werden in 600 ccm reinem Benzol gelöst und 181 g N-Methyl-alaninester unter Kühlung gegeben. Das entstandene Wasser entfernt man durch Abdestillieren des Benzols; der Rückstand wird fraktioniert:

Vorlauf bis 130°/0.3 Torr 42 g Hauptfraktion 145–160°/0.4 Torr 309 g.

Hydrierung des Kondensationsproduktes: 285 g des vorstehend angegebenen Kondensationsproduktes werden in 700 ccm Essigester gelöst und mit 300 g Raney-Nickel bei 140–150° und 100 Atü Wasserstoff hydriert. Nach dem Filtrieren wird die

basische Lösung mit verd. Salzsäure mehrmals extrahiert und hieraus mit festem Kaliumcarbonat die Base in der Kälte in Freiheit gesetzt. Nach gründlichem Ausäthern wird über Kaliumcarbonat getrocknet. Der Äther hinterläßt beim Verdampfen 106 g Base, aus der man 81 g reine hydrierte Base vom Sdp._{0,4} 120–135° erhält.

1.2-Dimethyl-piperidon-(3)-carbonsäure-(5)-äthylester (XIII): Eine Natriumäthylat-Lösung aus 9 g Natrium in 200 ccm absol. Alkohol wird i. Ggw. von 300 ccm Toluol eingedampft und unter kräftigem Rühren so lange neues Toluol zugegeben, bis aller Alkohol durch Toluol verdrängt ist. Auf die zurückbleibende Aufschämmung von Natriumäthylat lässt man bei der Siedetemperatur des Toluols 81 g der im vorstehenden Versuch beschriebenen Base langsam unter Röhren zutropfen. Infolge der Abspaltung von Alkohol fällt die Siedetemperatur der Toluol-Lösung. Die Reaktion ist beendet, wenn wieder eine Temperatur von 110° erreicht wird.

Das entstandene Enolat wird mit 100 ccm konz. Salzsäure unter Rückfluß zum Sieden erhitzt, bis eine Probe mit Eisen(III)-chlorid keine Rotfärbung mehr gibt. Vom ausgefallenen Natriumchlorid wird abgesaugt und das Filtrat i. Vak. vollständig eingeengt. Der Rückstand wird mit Alkohol und Toluol so lange am Sieden gehalten, bis alle Wasserspuren verdrängt sind. Schließlich wird mit 500 ccm absol. Alkohol verdünnt und Chlorwasserstoff bis zur Sättigung eingeleitet. Nach 40 Stdn. wird die alkohol. Lösung i. Vak. bei gewöhnlicher Temperatur zur Trockne eingedampft, der Rückstand mit Eis und Kaliumcarbonat versetzt und der sich abscheidende Piperidonester XIII in Äther aufgenommen. Nach dem Trocknen über Kaliumcarbonat und Abdestillieren des Äthers wird der Piperidonester destilliert. Sdp.₂₀ 158–163°; Ausb. 35 g.

C₁₀H₁₇O₃N (199.2) Ber. C 60.27 H 8.59 N 7.03 Gef. C 60.88 H 8.89 N 6.60

3-Oxy - 1.2 - dimethyl - 3 - [4-methoxy - phenyl] - piperidin - carbonsäure-(5)-äthylester (XIV): 9 g Magnesiumspäne werden in einem 500-ccm-Dreihalskolben mit 60 ccm absol. Äther überschichtet und mit 15 g Methyljodid zur Reaktion gebracht. Wenn die Reaktion nachgelassen hat, wird alle Flüssigkeit durch Stickstoff herausgedrückt und mehrmals mit absol. Äther nachgespült. Zu dem so aktivierten Magnesium gibt man jetzt 50 ccm Äther und 30 ccm *p*-Brom-anisol. Nach kurzer Zeit tritt heftige Reaktion ein; nach 2 Stdn. ist sie zu Ende. Die erhaltene Lösung, aus der sich die Grignard-Verbindung ölig absetzt, wird unter starkem Rühren unter Stickstoff in eine Lösung von 24 g Piperidonester XIII in 100 ccm Äther eingetropft; die Magnesium-Verbindung scheidet sich feinflockig ab. Nach 1 Stde. wird mit Ammoniumchlorid-Lösung versetzt und gründlich ausgeäthert. Nach dem Waschen mit Wasser wird der Äther mit verd. Säure ausgezogen und die erhaltene Carbinolbase XIV unter Eiszusatz mittels Kaliumcarbonats wieder frei gemacht. Der Ätherrückstand beträgt 22 g; bei der Destillation erhält man neben 7 g Vorlauf 10 g einer Fraktion von Sdp._{0,6} 160–180°.

C₁₇H₂₅O₄N (307.2) Ber. C 66.44 H 8.17 N 4.56 Gef. C 65.40 H 7.89 N 4.93

1.2 - Dimethyl - 3 - [4 - methoxy - phenyl] - Δ³ (bzw. Δ²) - piperidein - carbonsäure-(5)-äthylester (XV bzw. XVI): Man trägt 10 g Carbinolbase XIV unter starker Kühlung mit Aceton-Kohlensäure in ein Gemisch von 5 ccm Thionylchlorid und 20 ccm reinstem Pyridin langsam ein. Trotz der Kühlung steigt die Temperatur auf 80° an und die Mischung wird dunkel. Danach werden nochmals 4 ccm Thionylchlorid in 15 ccm Pyridin zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird auf Eis gegossen, wobei ein brauner, flockiger Niederschlag ausfällt. Nach Zugabe von etwas Kohle wird filtriert. Das Filtrat wird unter Kühlung mit Kaliumcarbonat alkalisch gemacht und die entstandene Base ausgeäthert. Nach dem Trocknen und Abdampfen des Äthers bleiben 5 g Base zurück. Durch Zugabe von 0.7 g Oxalsäure in 5 ccm Alkohol erhält man nach längerem Stehenlassen bei 0° Kristalle des Oxalats von XV bzw. XVI, die nach einmaligem Umkristallisieren bei 129° schmelzen.

C₁₇H₂₅O₃N · C₂H₂O₄ (379.3) Ber. C 60.14 H 6.84 N 3.69 Gef. C 59.86 H 6.61 N 3.90