

Helv. Chim. Acta. 37, 2133-2145 (1954)

248. Über Alkylenimin-Derivate.

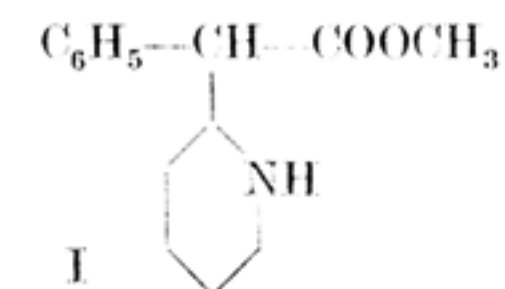
II. Mitteilung²⁾.

Piperidin-Derivate mit zentralerregender Wirkung I

von **E. Sury** und **K. Hoffmann**.

(26. VIII. 54.)

Im Verlaufe unserer Untersuchungen über Alkylenimin-Derivate haben wir uns insbesondere weiteren Piperidin-Abkömmlingen zugewandt. Diese Untersuchungen stehen auch im Zusammenhang mit früheren Arbeiten aus unserem Laboratorium³⁾, durch welche gezeigt werden konnte, dass gewisse Piperidin-Derivate, wie besonders der α -Phenyl- α -piperidyl-(2)-essigsäure-methylester (I), zentralerregende Eigenschaften besitzen⁴⁾.



¹⁾ Versuche mit anderen alicyclischen Verbindungen sind im Gange.

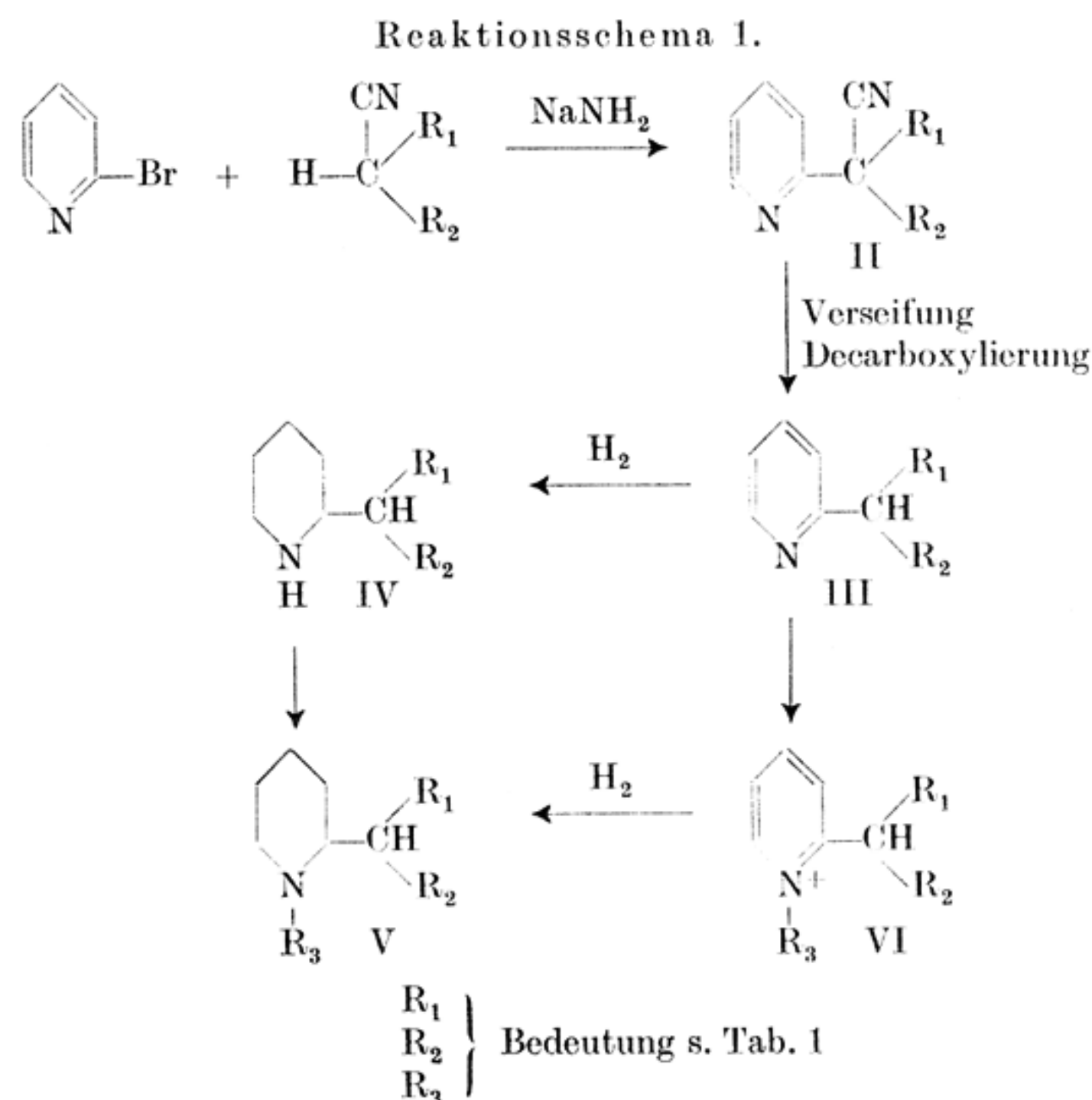
²⁾ 10. Mitt. s. *M. Spillmann & K. Hoffmann*, Helv. **37**, 1699 (1954).

³⁾ *L. Panizzon*, Helv. **27**, 1748 (1944); **29**, 324 (1946); *K. Scholz & L. Panizzon*, Helv. **37**, 1605 (1954).

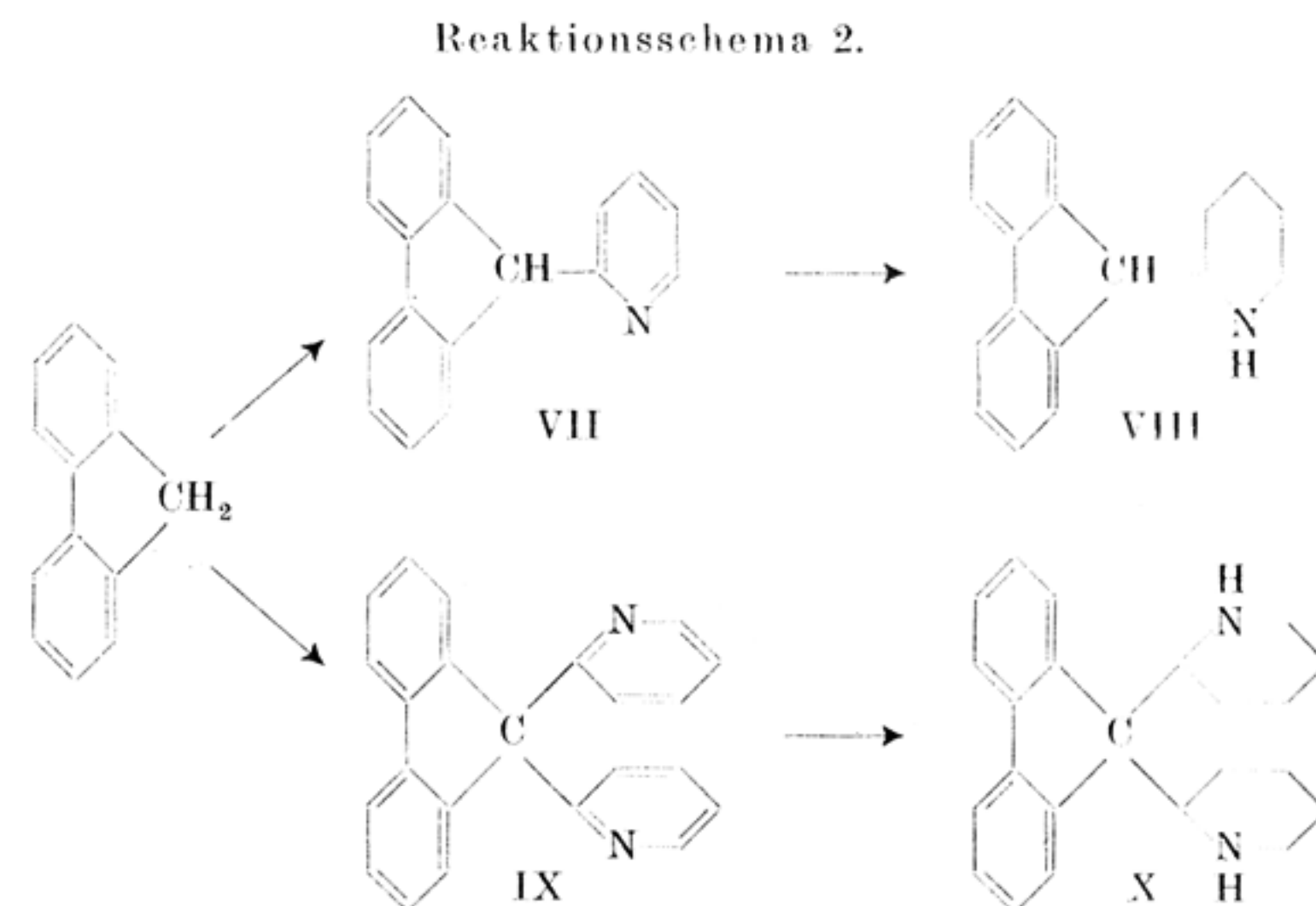
⁴⁾ Diese Substanz hat in der Zwischenzeit unter der Marke „Ritalin“ therapeutische Verwendung erlangt. Vgl. *R. Meier, F. Gross & J. Tripod*, Klin. Wschr. **32**, 445 (1954).

Nachdem wir in einer vorläufigen Mitteilung¹⁾ kurz über einen weiteren Vertreter dieser Verbindungsgruppe, das 2-Diphenylmethyl-piperidin, berichtet haben, möchten wir jetzt unsere Resultate etwas ausführlicher bekanntgeben²⁾.

Eine erste Substanzgruppe bildeten die leicht zugänglichen 2-Diarylmethyl-piperidine. Wie aus dem Reaktionsschema 1 ersichtlich ist, gingen wir zu deren Herstellung von den entsprechenden Diaryl-acetonitrilen aus und setzten diese unter Verwendung von Natriumamid als Kondensationsmittel mit 2-Brompyridin um. Aus den gebildeten Diaryl-pyridyl-acetonitrilen (II) wurde die Nitrilgruppe durch Behandlung mit 70-proz. Schwefelsäure oder konz. Natronlauge verseift, durch anschliessende Decarboxylierung entfernt (Verbindungen III) und hierauf der Pyridinkern selektiv hydriert, wobei die Piperidin-Derivate IV entstanden. Durch Alkylierung gelangten wir zu den Verbindungen V, welche auch durch Hydrierung der quaternären Salze VI erhalten wurden. Bei sämtlichen Reaktionsstufen waren die Ausbeuten vorzüglich.



In engem Zusammenhang mit den 2-Diarylmethyl-piperidinen steht auch das 2-(9'-Fluorenyl)-piperidin (oder das 9-(α -Piperidyl)-fluoren; VIII), eine Verbindung, die in besonders einfacher Weise direkt aus Fluoren und 2-Brom-pyridin in Gegenwart von Natriumamid und durch anschliessende Hydrierung des Pyridin-Ringes erhalten wurde. Dabei entstand als Nebenprodukt das 9,9-Di-(α -pyridin)-fluoren (IX), welches durch Reduktion in der oben beschriebenen Weise das 9,9-Di-(α -piperidyl)-fluoren (X) ergab (vgl. Reaktionsschema 2).



Diese neuen Piperidin-Derivate wurden auch auf andere Weise durch Aufbau des Piperidinringes erhalten. Ferner war es möglich, aus 2-Piperidyl-benzhydrol Wasser abzuspalten und die entstandene ungesättigte Verbindung durch Hydrierung in das 2-Diphenylmethyl-piperidin überzuführen. Über diese Synthesen, durch welche gleichzeitig ein eindeutiger Konstitutionsbeweis erbracht wird, soll in einer späteren Arbeit berichtet werden.

Eine zweite Substanzgruppe bildeten die 2-Methyl-piperidine, deren Methylgruppe aliphatisch, cycloaliphatisch oder araliphatisch substituiert ist. Grösstenteils konnten auch diese Verbindungen gemäss dem Reaktionsschema 1 gewonnen werden. Ein weiterer Syntheseweg bestand in der Kondensation von Phenylpyridyl-(2)-acetonitril mit Alkyl- bzw. Cycloalkyl- bzw. Aralkylhalogeniden unter Verwendung von Natriumamid als Kondensationsmittel (vgl. Reaktionsschema 3).

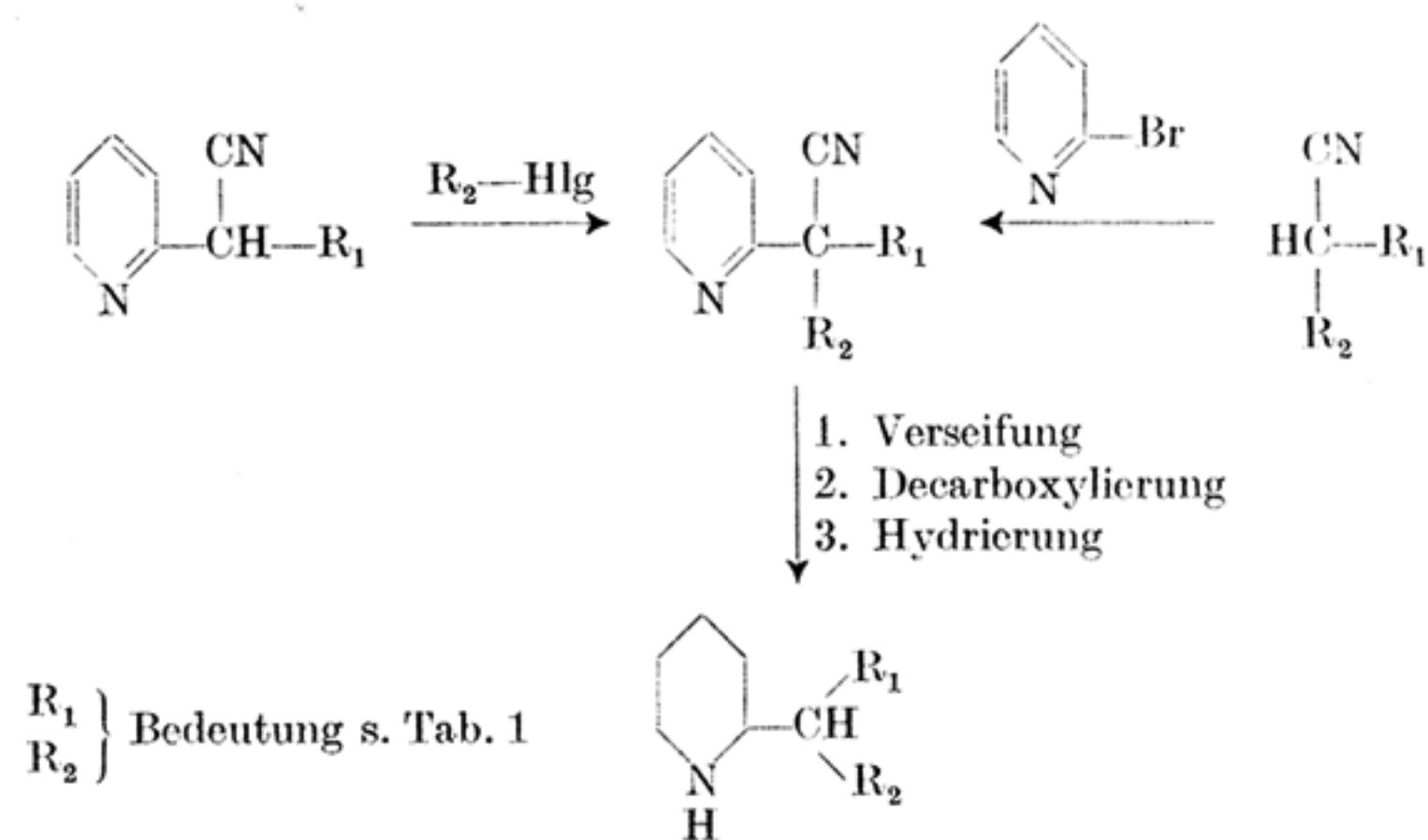
Im Falle des 2-(Phenyl-cyclohexyl-methyl)-piperidins bestand noch eine dritte Möglichkeit, nämlich diejenige der Hydrierung des einen Phenylkerns des 2-Diphenylmethyl-piperidins mit Nickel und Wasserstoff bei hohem Druck und hoher Temperatur. Die weitere Hydrierung zum 2-Dicyclohexylmethyl-piperidin gelang nicht ein-

¹⁾ *J. Tripod, E. Sury & K. Hoffmann, Exper.* **10** [6], 261 (1954).

²⁾ Unabhängig von uns haben vor kurzem *H. W. Werner & C. H. Tilford, Chem. Abstr.* **47**, 11259c (1953); *B. B. Brown & H. W. Werner, Fed. Proc.* **12**, 1003 (1953); *J. Pharmacol.* **110**, 180 (1954); *S. C. Allen & L. Calhoun, Fed. Proc.* **13**, 5 (1954); *Th. R. Blohm et al., Fed. Proc.* **13**, 1112 (1954), mitgeteilt, dass das 2-Piperidyl-benzhydrol eine zentralerregende Wirkung vom Amphetamintypus besitze.

deutig, da nur untrennbare Gemische von 2-(Phenyl-cyclohexylmethyl)-piperidin und 2-Dicyclohexylmethyl-piperidin erhalten wurden; ausserdem bildeten sich Spaltprodukte, vor allem Phenyl-cyclohexylmethan.

Reaktionsschema 3.



Diejenigen Piperidin-Verbindungen mit ungleichen Substituenten R_1 und R_2 ¹⁾ weisen 2 asymmetrische Kohlenstoffatome auf und können somit Diastereoisomere bilden. Wir führten die Trennung der beiden Racemate durch fraktionierte Kristallisation der Hydrochloride bzw. der Pikrate durch. Dabei ergab sich der interessante Befund, dass sich die beiden Racemate nicht nur in chemischer, sondern auch in pharmakologischer Hinsicht deutlich unterscheiden.

Eine dritte Gruppe von in 2-Stellung substituierten Piperidinen bilden solche mit heterocyclischen Ringen, über welche in einer weiteren Mitteilung berichtet werden soll.

Die bisher hergestellten Piperidin-Derivate wurden pharmakologisch insbesondere auf ihre zentralerregenden Eigenschaften hin geprüft²⁾. Bei Bestimmung der Spontanmotilität an der Maus³⁾ erwiesen sich die meisten als stark wirksam. Der Grundkörper dieser Reihe (Tab. 1, Nr. 1) wirkt bereits in der niedrigen Dosierung von 0,001 g/kg.

Die besonders wirksame Grundsubstanz 1 wurde sodann noch verglichen mit den drei übrigen möglichen Diphenylmethyl-piperidinen, die zum Teil bereits in der Literatur beschrieben sind, wie dem 1-Diphenylmethyl-piperidin⁴⁾, dem 3-Diphenylmethyl-piperidin¹⁾, dem 4-Diphenylmethyl-piperidin²⁾ sowie auch dem eingangs erwähnten 2-Piperidylbenzhydrol³⁾ und dem „Ritalin“⁴⁾. Aus Tab. 2 gehen die teilweise beträchtlichen Wirkungsunterschiede hervor.

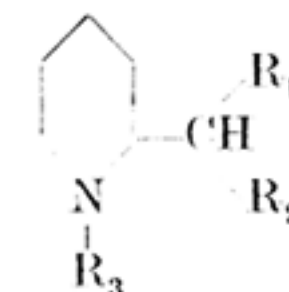
¹⁾ Vgl. Tab. 1.

²⁾ Wir danken Herrn Dr. J. Tripod in unseren biologischen Laboratorien (Leitung Prof. Dr. R. Meier) für die Durchführung dieser Untersuchungen.

³⁾ Dieser Effekt lässt sich objektiv mit Hilfe der modifizierten Zitterkäfigmethode [J. Tripod, Helv. physiol. acta **10**, 403 (1952); F. Hauschild, Arch. exp. Path. Pharm. **191**, 465 (1939)] an der normalen Maus feststellen. Bei dieser Methode werden die einzelnen Bewegungen registriert und mittels eines Totalisators addiert. Die als Vergleichswert verwendete ED 2000 s. c., g/kg entspricht derjenigen Dosis, welche eine Zunahme der registrierten Spontanbewegungen auf ca. 2000 in der ersten Std. hervorruft.

⁴⁾ M. Sommelet, C. r. **175**, 1149 (1922); A. Christiaen, Bull. soc. chim. Belg. **33**, 483 (1924); N. Maxim & R. Marrodineanu, Bl. [5] **3**, 1084 (1936).

Tabelle 1.



Nr.	R_1	R_2	R_3
1	C_6H_5-	C_6H_5-	H
2	C_6H_5-	C_6H_5-	$-CH_3$
3	C_6H_5-	C_6H_5-	$-CH_3/-CH_3 \cdot Cl$
4	C_6H_5-	C_6H_5-	$-CH_3/-CH_3 \cdot Br$
5	C_6H_5-	C_6H_5-	$-CH_2CH=CH_2$
6	C_6H_5-	C_6H_5-	$-CH_2C_6H_5$
7	C_6H_5-	p-Cl- C_6H_4-	H
8	C_6H_5-	p-Cl- C_6H_4-	$-CH_3$
9	p-Cl- C_6H_4-	p-Cl- C_6H_4-	H
10	p-Cl- C_6H_4-	p-Cl- C_6H_4-	$-CH_3$
11	p-Cl- C_6H_4-	p-Cl- C_6H_4-	$-CH_3/-CH_3 \cdot J$
12	p- $CH_3-C_6H_4-$	p- $CH_3-C_6H_4-$	H
13	C_6H_5-	m, p-Xylyl-	H
14	p- $CH_3O-C_6H_4-$	p- $CH_3O-C_6H_4-$	H
15	p- $CH_3O-C_6H_4-$	p- $CH_3O-C_6H_4-$	$-CH_3$
16	p- $CH_3O-C_6H_4-$	p- $CH_3O-C_6H_4-$	$-CH_3/-CH_3 \cdot Br$
17	p-HO- C_6H_4-	p-HO- C_6H_4-	H
18	p-HO- C_6H_4-	p-HO- C_6H_4-	$-CH_3$
19	C_6H_5-	$-CH_3$	H
20	C_6H_5-	$-CH_3$	$-CH_3$
21	C_6H_5-	$-CH_3$	$-CH_3/-CH_3 \cdot Br$
22	C_6H_5-	$-C_2H_5$	H
23	C_6H_5-	n- C_3H_7	H
24	C_6H_5-	i- C_3H_7	H
25	p-Cl- C_6H_4-	i- C_3H_7	H
26	C_6H_5-	i- C_4H_9	H
27	C_6H_5-	i- C_5H_{11}	H
28	C_6H_5-	Cyclohexyl-	H
29	C_6H_5-	$\langle \rangle N-(CH_2)_3$	H
30	C_6H_5-	$C_6H_5CH_2-$	H
31	C_6H_5-	$C_6H_5CH_2-$	$-CH_3$

din¹⁾, dem 4-Diphenylmethyl-piperidin²⁾ sowie auch dem eingangs erwähnten 2-Piperidylbenzhydrol³⁾ und dem „Ritalin“⁴⁾. Aus Tab. 2 gehen die teilweise beträchtlichen Wirkungsunterschiede hervor.

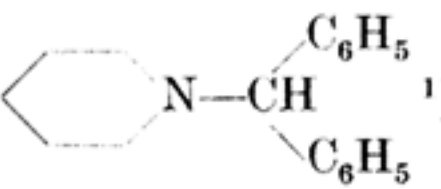

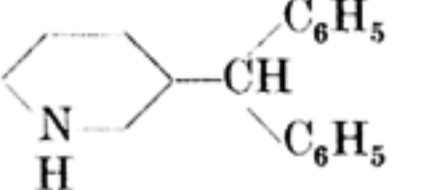
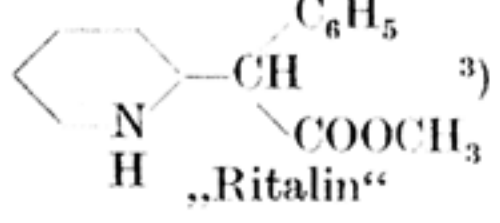
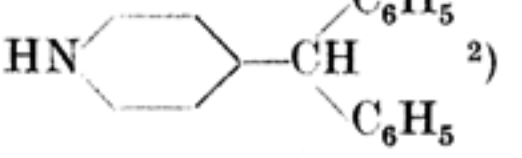
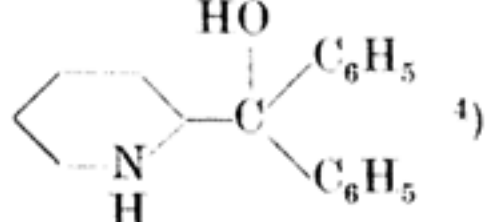
¹⁾ Diese Verbindung wurde durch Hydrierung von 3-Diphenylmethyl-pyridin [H. E. French & K. Sears, Am. Soc. **73**, 469 (1951)] mit Platinoxid in Eisessig hergestellt.

²⁾ Miho Piantanida, J. pr. **153**, 257 (1939). Die Verbindung wurde gemäss Schema 1 durch Kondensation von Diphenylacetonitril und 4-Chlorpyridin mit Hilfe von Natriumamid hergestellt.

³⁾ H. W. Werner et al., l. c.

⁴⁾ L. Panizzon, l. c.

Tabelle 2.
Vergleichspräparate.

Präparat	Motilität Maus ED 2000 s.c. g/kg	Präparat	Motilität Maus ED 2000 s.c. g/kg
	0,100		0,015
	0,006		0,002
	0,100		0,002

Experimenteller Teil⁵⁾⁶⁾.

Wir arbeiteten nach folgender Methode:

1a. Kondensation von Diaryl-acetonitril mit 2-Brompyridin (vgl. Tab. 3): 1,0 Mol Diaryl-acetonitril, gelöst in 300 cm³ abs. Dioxan⁷⁾, wurde unter Rühren zu einer Suspension von 1,1 Mol fein pulverisiertem Natriumamid in 300 cm³ abs. Dioxan zugefügt, worauf man das Ganze 4 Std. auf 110–120° erhitzte. Dann tropfte man bei einer Innentemperatur von 90–100° 1,1 Mol 2-Brompyridin, verdünnt mit 100 cm³ abs. Dioxan, zu und rührte nachher das Reaktionsgemisch 4–5 Std. weiter bei einer Badtemperatur von 110–120°. Nach dem Abkühlen wurde der dunkel gefärbte Kolbeninhalt in 4 l Eiswasser gegossen, das abgeschiedene Öl⁸⁾ in Chloroform aufgenommen, mit Wasser dreimal gewaschen, über Calciumchlorid getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wurde entweder aus Methanol oder Alkohol umkristallisiert oder in den Fällen, wo das Endprodukt ölig war, destilliert.

1b. Kondensation von Phenyl-pyridyl-(2)-acetonitril mit Alkyl-, Cycloalkyl- oder Arylalkyl-halogeniden (vgl. Tab. 3): 1,0 Mol Phenyl-pyridyl-(2)-acetonitril, gelöst in 300 cm³ abs. Dioxan, wurde unter Rühren zu einer Suspension von 1,1 Mol fein pulverisiertem Natriumamid in 300 cm³ abs. Dioxan zugefügt, worauf man das Ganze 4 Std. auf 110–120° erhitzte. Dann tropfte man bei einer Innentemperatur von 20° 1,1 Mol des Halogenids, verdünnt mit 100 cm³ abs. Dioxan, zu und rührte nachher das Reaktionsgemisch 4–5 Std. weiter bei einer Badtemperatur von 110–120°. Nach dem Abkühlen wurde der dunkel gefärbte Kolbeninhalt in 4 l Eiswasser gegossen, das abgeschiedene Öl in Chloroform aufgenommen, mit Wasser dreimal gewaschen, über Calciumchlorid getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wurde entweder aus Methanol oder Alkohol umkristallisiert oder in den Fällen, wo das Endprodukt ölig war, destilliert.

¹⁾ M. Sommelet, l. c.

³⁾ L. Panizzon, l. c.

²⁾ M. Piantanida, l. c.

⁴⁾ H. W. Werner, l. c.

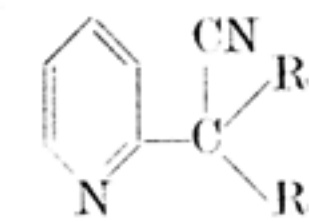
⁵⁾ Die Smp. und Sdp. sind nicht korrigiert.

⁶⁾ Die Analysenpräparate wurden im Hochvakuum 6 Std. über P₂O₅ bei 60–70° getrocknet.

⁷⁾ Abs. Toluol ist ebenfalls verwendbar.

⁸⁾ Manchmal fiel das Kondensationsprodukt in kristalliner Form aus und konnte direkt abgenutzt und umkristallisiert werden.

Tabelle 3.




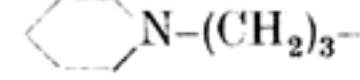
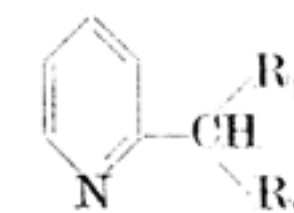

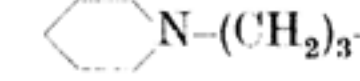
Nr.	R ₁	R ₂	Smp.	Sdp. (mm)
a	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	123–125°	–
b	C ₆ H ₅ -	p-Cl-C ₆ H ₄ -	82–83°	–
c	p-Cl-C ₆ H ₄ -	p-Cl-C ₆ H ₄ -	direkt verseift	–
d	p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	direkt verseift	–
e	C ₆ H ₅ -	m, p-Xylyl-	101–102°	–
f	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	120–121°	–
g	C ₆ H ₅ -	CH ₃ -	–	186–190° (12)
h	C ₆ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	–	170–173° (0,02)
i	C ₆ H ₅ -	n-C ₃ H ₇ -	–	139–146° (0,02)
k	C ₆ H ₅ -	i-C ₃ H ₇ -	–	138–140° (0,02)
l	p-Cl-C ₆ H ₄ -	i-C ₃ H ₇ -	89–90°	–
m	C ₆ H ₅ -	i-C ₄ H ₉ -	–	135–143° (0,01)
n	C ₆ H ₅ -	i-C ₅ H ₁₁ -	–	153–155° (0,02)
o	C ₆ H ₅ -		134–135°	–
p	C ₆ H ₅ -		–	198–204° (0,05)
q	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	108–109°	–

Tabelle 4.



Nr.	R ₁	R ₂	Sdp. (mm)	Smp.
a	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ - ¹⁾	157–159° (0,02)	60–61°
b	C ₆ H ₅ -	p-Cl-C ₆ H ₄ -	182–185° (0,01)	82–83°
c	p-Cl-C ₆ H ₄ -	p-Cl-C ₆ H ₄ -	194–195° (0,01)	–
d	p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	182–183° (0,01)	–
e	C ₆ H ₅ -	m, p-Xylyl-	194–195° (0,03)	81–82°
f	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	198–201° (0,02)	–
g	C ₆ H ₅ -	CH ₃ -	142–143° (12)	–
h	C ₆ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	104–106° (0,01)	–
i	C ₆ H ₅ -	n-C ₃ H ₇ -	158–162° (12)	–
k	C ₆ H ₅ -	i-C ₃ H ₇ -	153–155° (12)	–
l	p-Cl-C ₆ H ₄ -	i-C ₃ H ₇ -	179–180° (14)	–
m	C ₆ H ₅ -	i-C ₄ H ₉ -	157–162° (12)	–
n	C ₆ H ₅ -	i-C ₅ H ₁₁ -	172–174° (12)	–
o	C ₆ H ₅ -		148–151° (0,01)	73–74°
p	C ₆ H ₅ -		177–178° (0,04)	–
q	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	170–171° (0,03)	–

¹⁾ A. Tschitschibabin & S. Benewolenskaja, B. 61, 547 (1928).

Tabelle 5¹⁾.

Nr.	Substanzform	Smp. °	Sdp. ° (mm)	Bruttoformel	Berechnet			Gefunden				
					C %	H %	Cl %	C %	H %	Cl %		
1	Base	65—67	150—151 (0,01)									
	Hydrochlorid	286—287	—	$C_{18}H_{22}NCl$	75,10	7,70	12,32	74,92	7,84		12,51	
	Pikrat	199—200	—	$C_{24}H_{24}O_7N_4$	59,99	5,04		60,08	4,97			
7	Base	—	168—170 (0,01)									
	Hydrochlorid	283—285	—	$C_{18}H_{21}NCl_2$	67,08	6,57		67,57	6,60			
9	Base	105—106	192—194 (0,01)									
	Hydrochlorid	270—271	—	$C_{18}H_{20}NCl_3$	60,60	5,65		61,56	5,81			
12	Base	105—106	—									
	Hydrochlorid	295—296	—	$C_{20}H_{26}NCl$	76,04	8,30		76,21	8,32			
13	Base	—	186—187 (0,01)									
	Hydrochlorid	284—286	—	$C_{20}H_{26}NCl$			11,23				11,28	
14	Base	88—89 amorph	235—238									
	Oxalat	120 Zers.	(0,1)	$C_{22}H_{27}O_6N$	65,82	6,78		66,04	6,98			
	Hydrochlorid	291—292	—	$C_{18}H_{22}O_2NCl$			11,09				11,11	
19	Base	—	132—135 (12)									
	Hydrochlorid	201—202	—	$C_{13}H_{20}NCl$			15,71				15,96	
19a	Hydrochlorid	164—166	—	$C_{13}H_{20}NCl$			15,71				15,68	
22	Base	—	138—140 (12)									
	Pikrat	177—178	—	$C_{20}H_{24}O_7N_4$	55,55	5,59		55,63	5,71			
22a	Pikrat	167—168	—	$C_{20}H_{24}O_7N_4$	55,55	5,59		55,62	5,74			
23	Base	—	153—154 (12)									
	Hydrochlorid	202—203	—	$C_{15}H_{24}NCl$			13,97				13,77	
24	Base	—	149—150 (12)									
	Hydrochlorid	266—267	—	$C_{15}H_{24}NCl$			13,97				13,77	
24a	Hydrochlorid	234—235	—	$C_{15}H_{24}NCl$			13,97				14,20	
24b	Hydrochlorid	—	166—168 (12)									
25	Base	—	166—168 (12)									
	Hydrochlorid	252—254	—	$C_{15}H_{23}NCl_2$			12,30				12,85	
25a	Hydrochlorid	—	158—160 (12)									
26	Base	—	158—160 (12)									
	Hydrochlorid	238—239	—	$C_{16}H_{26}NCl$			13,24				13,63	
26a	Hydrochlorid	223—224	—	$C_{16}H_{26}NCl$			13,24				13,46	
26b	Hydrochlorid	—	172—174 (14)									
27	Base	—	150—151 (0,01)									
	Hydrochlorid	179—180	—	$C_{17}H_{28}NCl$			12,58				12,63	
27a	Hydrochlorid	199—200	—	$C_{17}H_{28}NCl$			12,58				12,72	
27b	Hydrochlorid	—	167—170 (0,05)									
28	Base	—	158—159 (0,02)									
	Hydrochlorid	289—290	—	$C_{18}H_{28}NCl$	73,56	9,60		73,19	9,82			
28a	Hydrochlorid	266—267	—	$C_{18}H_{28}NCl$	73,56	9,60		73,19	9,82			
28b	Hydrochlorid	—	167—170 (0,05)	$C_{20}H_{32}N_2$	79,94	10,74		79,69	10,76			
29	Base	—	158—159 (0,02)									
	Hydrochlorid	—	158—159 (0,02)	$C_{19}H_{23}N$	85,98	8,74		86,06	8,73			
30	Base	—	—									
	Oxalat	207—208	—	$C_{19}H_{24}NCl$			11,75				11,58	
30a	Hydrochlorid	220—221	—	$C_{19}H_{24}NCl$			11,75				11,78	
30b	Hydrochlorid	193,5—195	—									

1) Die Numerierung entspricht derjenigen von Tab. I

2. Verseifung und Abspaltung der Nitrilgruppe (vgl. Schema 1 und Tab. 4)

a) *In saurem Medium*. 1 Mol Diaryl-pyridyl-(2)-acetonitril wurde in 500 cm³ 70-proz. Schwefelsäure gelöst und die Lösung 5–6 Std. im Ölbad auf 150° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde auf 2 kg Eis ausgetragen und mit konz. Natronlauge alkalisch gestellt. Das ausfallende Öl nahm man in Äther auf, wusch die ätherische Lösung dreimal mit Wasser, trocknete über geglühtem Natriumsulfat, dampfte das Lösungsmittel ab und destillierte den Rückstand im Hochvakuum.

b) *In alkalischem Medium*. 1 Mol Nitril, gelöst in 1 l Methanol, wurde mit einer Lösung von 224 g Kalilauge in 340 cm³ Wasser im Autoklaven 5–6 Std. auf 215–225° erhitzt; dabei stieg der Druck auf etwa 55 Atm. Nach dem Abkühlen wurde das Lösungsmittel verdampft, das anfallende Öl mit Äther extrahiert und in der unter a) beschriebenen Weise aufgearbeitet.

3. Hydrierung zu den Piperidinen IV (vgl. Schema 1 und Tab. 5): a) *Mit PtO₂*. 0,1 Mol III, gelöst in 100 cm³ Eisessig, wurde mit 0,5 g PtO₂ bei 40° in einer Wasserstoffatmosphäre so lange geschüttelt, bis die theoretische Menge Wasserstoff aufgenommen war. Dann wurde vom Katalysator abfiltriert, der Eisessig im Vakuum entfernt, der Rückstand in Wasser gelöst und mit konz. Natronlauge alkalisch gestellt. Das abgeschiedene Öl extrahierte man mit Äther, wusch die ätherische Lösung neutral, dampfte das Lösungsmittel ab und destillierte den Rückstand im Hochvakuum¹⁾.

b) *Mit Rupe- oder Raney-Nickel*²⁾. 0,1 Mol III, gelöst in 225 cm³ abs. Alkohol, wurde mit 5 g Rupe-Nickel in einem Autoklaven von 500 cm³ Inhalt bei 95–100° und einem Anfangsdruck von 100 Atm. mit Wasserstoff hydriert, bis die Wasserstoffaufnahme praktisch zum Stillstand kam. Dann wurde nach dem Abkühlen vom Katalysator abfiltriert, das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand im Hochvakuum destilliert¹⁾.

4. Alkylierung der Piperidine (vgl. Schema 1 und Tab. 6): a) 0,1 Mol 2-Diarylmethyl-piperidin (IV) wurden in 0,3 Mol 100-proz. Ameisensäure gelöst, mit 0,3 Mol 40-proz. Formaldehydlösung versetzt und 4 Std. auf 100–120° erhitzt; dann wurde alkalisch gestellt, das Öl mit Äther extrahiert, in bekannter Weise aufgearbeitet und im Hochvakuum destilliert.

b) Eine andere Ausführungsform der Methylierung bestand in der Quaternisierung von 0,1 Mol 2-Diarylmethyl-pyridin (III) mit 0,11 Mol Dimethylsulfat in 100 cm³ Essigester. Das entstandene Pyridiniumsalz wurde nach dem Umkristallisieren aus Methanol-Essigester in 150 cm³ Methanol gelöst und mit Hilfe von 0,5–1 g PtO₂ in einer Wasserstoffatmosphäre geschüttelt, bis die Hydrierung beendet war. Nach Entfernung des Katalysators destillierte man das Lösungsmittel ab, löste den Rückstand in Wasser, stellte die Lösung mit konz. Natronlauge alkalisch und arbeitete wie unter a) auf.

c) Die weiteren Alkylierungen mit Alkylhalogeniden erfolgten in bekannter Weise durch Kochen einer Lösung von 0,1 Mol IV in 100 cm³ Benzol mit 0,05 Mol des entsprechenden Halogenids während 1–10 Std. (je nach Reaktionsfähigkeit des Halogenids). Nach dem Abkühlen verdünnte man das Reaktionsgemisch mit Äther, wusch dreimal mit Wasser, verdampfte das Lösungsmittel und destillierte den Rückstand im Hochvakuum.

5. Die Quaternisierung der 1-Methyl-2-diarylmethyl-piperidine (V) mit Methylhalogeniden erfolgte in der Weise, dass man 0,1 Mol V in 60 cm³ Essigester, worin 0,2 Mol Methylhalogenid enthalten waren, löste und ½ Std. auf dem Wasserbad erwärmte³⁾. Nach mehrstündigem Stehen wurde das Kristallisat abgenutscht und aus Methanol-Essigester, Methanol-Äther oder Aceton umkristallisiert.

¹⁾ Die Piperidin-Verbindungen mit ungleichen Substituenten R₁ und R₂ bilden zwei diastereoisomere Racemate. Die Hydrochloride bzw. Pikrate der betreffenden Basen wurden zur Trennung der fraktionierten Kristallisation aus Isopropanol bzw. Aceton-Methanol unterworfen. Die beiden isomeren Formen sind in Tab. 5 mit a und b bezeichnet.

²⁾ Rupe-Nickel ist dem Raney-Nickel vorzuziehen, da dieser Katalysator weniger Anlass zu Spaltungsreaktionen gibt; man kann auch Pd-Kohle verwenden.

³⁾ Im Falle des Chlormethylats wurden 0,5 Mol Methylchlorid verwendet und im geschlossenen Rohr 6 Std. bei 60–70° gehalten.

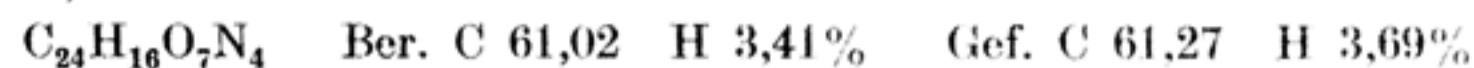
Tabelle 6¹⁾.

Nr.	Substanzform	Smp. °	Sdp. ° (mm)	Bruttoformel	Berechnet			Gefunden				
					C %	H %	O %	C %	H %	O %		
2	Base	62–64	152–154 (0,03)									
3	Pikrat	181–182	–	C ₂₅ H ₂₆ O ₇ N ₄	60,72	5,30	–	60,87	5,43	–		
	Chlormethylat	220–222	–	C ₂₀ H ₂₆ NCl	76,04	8,30	–	75,75	8,35	–		
	Brommethylat	211–213	–	C ₂₀ H ₂₆ NBr ²⁾	65,74	7,27	–	65,58	7,13	–		
5	Base	–	170–172 (0,03)									
6	Pikrat	193–194	–	C ₂₇ H ₂₈ O ₇ N ₄	63,20	5,42	21,52	62,58	5,65	21,63		
	Base	126–127	–	C ₂₅ H ₂₇ N	87,93	7,97	–	87,78	7,64	–		
8	Hydrochlorid	261–263	–									
10	Base	–	165–167 (0,02)									
	Pikrat	195–196	–	C ₂₅ H ₂₅ O ₇ N ₄ Cl	56,76	4,76	–	56,96	4,70	–		
11	Hydrochlorid	261–262	–	C ₁₉ H ₂₂ NCl ₃	61,55	5,98	–	61,41	6,08	–		
	Jodmethylat	154–155	–	C ₂₀ H ₂₄ NCl ₂ J	50,44	5,08	–	50,16	5,26	–		
	Base	88–89	230–233 (0,1)	C ₂₁ H ₂₇ O ₂ N	77,50	8,36	–	77,64	8,40	–		
16	Brommethylat	55–57 Zers.	–	C ₂₂ H ₃₀ O ₂ N ₂ Br ²⁾	61,40	7,22	–	61,31	7,55	–		
	Base	–	139–140 (12)									
21	Pikrat	150–151	–	C ₂₀ H ₂₄ O ₇ N ₄	55,55	5,59	–	55,69	5,75	–		
	Brommethylat	166–168	–	C ₁₅ H ₂₁ NBr ²⁾	58,70	8,14	–	58,98	8,30	–		
31	Base	–	154–155 (0,03)	C ₂₀ H ₂₅ N	85,97	9,02	–	86,58	9,13	–		
	Pikrat	185–186	–	C ₂₆ H ₂₅ O ₇ N ₄	61,41	5,55	–	61,73	5,69	–		

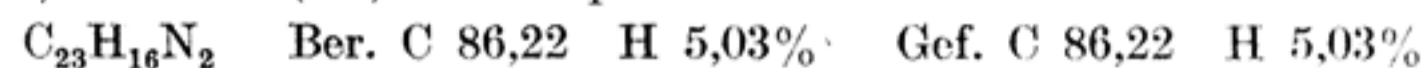
¹⁾ Die Nummerierung entspricht derjenigen von Tab. 1.

²⁾ Enthält Kristallwasser.

9-(α -Pyridyl)-fluoren (VII) (vgl. Schema 2): 83 g Fluoren, gelöst in 250 cm³ abs. Toluol, wurden zusammen mit 23 g pulverisiertem Natriumamid 1 Std. bei 60–90° und 1 Std. bei 90–130° gerührt. Dann tropfte man bei 70–85° Innentemperatur eine Lösung von 88 g 2-Brompyridin und 50 cm³ Toluol ein und rührte bei einer Badtemperatur von 120–130° 3 Std. weiter. Nach dem Abkühlen tropfte man zuerst 50 cm³ Methanol, dann 100 cm³ Wasser ein, verdünnte die Toluollösung mit Äther und extrahierte die basischen Anteile mit 70-proz. Schwefelsäure. Aus dieser Fraktion wurden durch Alkalisieren mit konz. Natronlauge, Extraktion mit Äther und Destillation im Hochvakuum 28 g VII vom Sdp. 187–200°/0,01 mm gewonnen. Das Pikrat schmolz bei 182–184° (aus Alkohol).

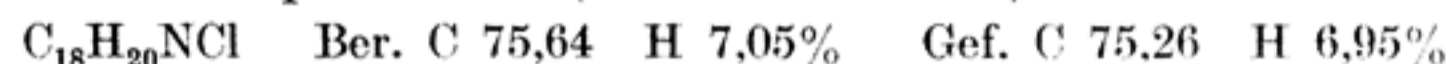


Ausser 36 g regeneriertem Fluoren wurden als Nebenprodukt noch 15 g 9,9-Bis-(α -pyridyl)-fluoren (IX) vom Smp. 213–214° erhalten.



9-(α -Piperidyl)-fluoren (VIII): 27 g VII, gelöst in 100 cm³ Eisessig, wurden mit Hilfe von 1 g PtO₂ bei 40–45° in einer Wasserstoffatmosphäre geschüttelt und in bekannter Weise aufgearbeitet. Die entstandene Base besass einen Sdp. von 175–177°/0,01 mm und schmolz bei 104–105° (aus Petroläther).

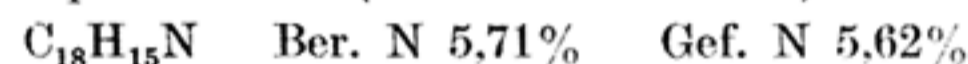
Hydrochlorid: Smp. 217–218° (aus Methanol-Äther)



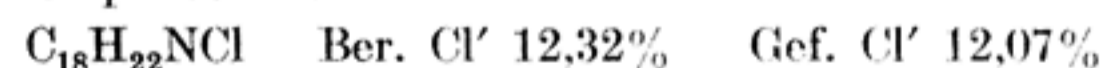
9,9-Bis-(α -Piperidyl)-fluoren (X): 13 g IX wurden in 100 cm³ Eisessig gelöst und mit Hilfe von 0,5 g PtO₂ in bekannter Weise hydriert. Die mit Chloroform extrahierte Base schmolz bei 150–151° (aus Äther) und bildete ein Hydrochlorid vom Smp. 190–191° (aus Methanol-Äther).



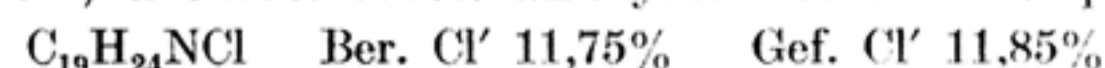
4-Diphenylmethyl-pyridin: 128 g Diphenylacetonitril, gelöst in 250 cm³ abs. Dioxan, wurden wie oben beschrieben (S. 2138) mit 28 g pulverisiertem Natriumamid und 83 g 4-Chlorpyridin umgesetzt. Das entstandene 4-(Diphenyl-cyan-methyl)-pyridin (126 g) verseifte man mit 80-proz. Schwefelsäure bei 150–160°, wobei man 85 g 4-Diphenylmethyl-pyridin vom Smp. 121–122° (aus Methanol-Äther) erhielt.



4-Diphenylmethyl-piperidin: Zu einer Lösung von 32 g 4-Diphenylmethyl-pyridin in 800 cm³ n-Butanol wurden portionenweise 61 g Natrium¹⁾ zugegeben. Dann wurde am Rückfluss gekocht, bis alles Natrium aufgebraucht war. Nach dem Ansäuern mit konz. Salzsäure (300 cm³) entfernte man das Butanol im Vakuum, machte mit konz. Natronlauge alkalisch, extrahierte die Base mit Äther und arbeitete in bekannter Weise auf. Die Base (20,7 g) destillierte bei 155–170° (0,02) und wurde als 4-Diphenylmethyl-tetrahydro-pyridin identifiziert, das man durch Hydrierung mit 0,5 g PtO₂ in 100 cm³ Eisessig in das 4-Diphenylmethyl-piperidin überführte²⁾. Das Hydrochlorid bildete farblose Kristalle vom Smp. 259–260°.



Die Methylierung zum 1-Methyl-4-diphenylmethyl-piperidin erfolgte nach bekannten Methoden³⁾. Die Base bildete ein Hydrochlorid vom Smp. 287–288°.



3-Diphenylmethyl-piperidin: Eine Lösung von 6,1 g 3-Diphenylmethyl-pyridin⁴⁾ in 60 cm³ Eisessig wurde in Gegenwart von 100 mg Platinkatalysator bei 40–45°

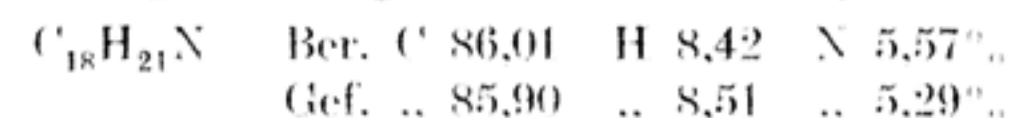
¹⁾ Die Hydrierung liess sich auch in alkoholischer Lösung im Autoklaven mit Rupe-Nickel als Katalysator bei 100° und 100 Atm. Wasserstoffdruck durchführen.

²⁾ Diese Base erwies sich mit der auf anderem Wege von *M. Piantanida*, l. c., hergestellten Verbindung (Smp. 98–99°) als identisch.

³⁾ Vgl. S. 2142, Methode a und b.

⁴⁾ *H. E. French*, Am. Soc. **73**, 469 (1951).

unter Wasserstoff geschüttelt. Nachdem 1,65 l Wasserstoff (ber. für 6 Atome) aufgenommen waren, filtrierte man vom Katalysator ab und dampfte das Filtrat im Vakuum ein. Nach Zusatz von 100 cm³ Wasser entfernte man mittels Äther ölige Verunreinigungen und stellte die wässrige Lösung alkalisch. Die weitere Aufarbeitung ergab 5,3 g Öl, welches in Isopropyläther gelöst 4,2 g Plättchen vom Smp. 74–76° lieferte.



Die Mikroanalysen wurden in unseren mikroanalytischen Laboratorien unter der Leitung von Dr. *H. Gysel* durchgeführt.

SUMMARY.

A series of new piperidine derivatives substituted in the 2-position has been prepared and tested pharmacologically. Most of these compounds have central stimulating effects, above all the 2-diphenylmethyl-piperidine hydrochloride.