

84. Über Alkylenimin-Derivate.

13. Mitteilung¹⁾.

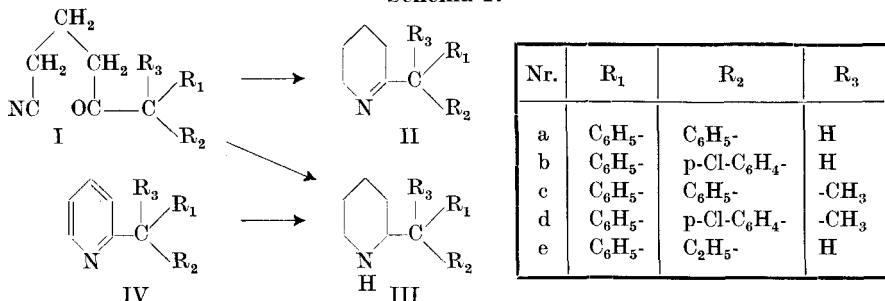
Piperidin-Derivate mit zentralerregender Wirkung III

von E. Sury und K. Hoffmann.

(12. III. 55.)

In unserer 11. Mitteilung²⁾ über Alkylenimine haben wir u. a. über die Herstellung von 2-Diarylmethyl-piperidinen berichtet. Zur Erbringung eines eindeutigen Konstitutionsbeweises bedienten wir uns einer weiteren Herstellungsmethode, die uns gleichzeitig als Zwischenprodukte neue interessante Piperidein-Abkömmlinge lieferte, auf welche im folgenden näher eingegangen werden soll.

Schema 1.



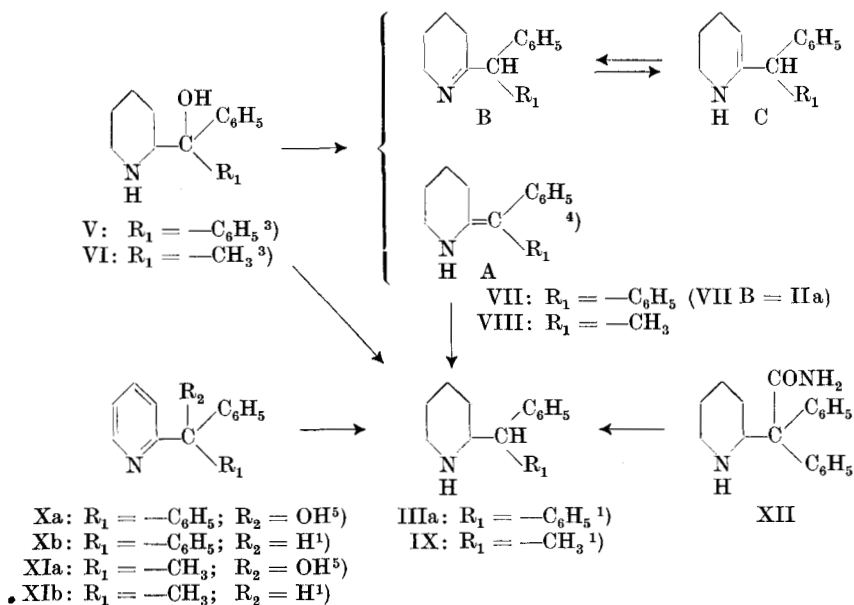
Beispielsweise wurde 1,1-Diphenyl-2-oxo-5-cyan-pentan (Ia), hergestellt aus Diphenylelessigsäurechlorid und Cyanpropyl-di-(tetrahydro-pyranil)-malonester nach der Methode von *Bowman*³⁾, in alkoholischer Lösung mit Hilfe von *Rupe*-Nickel und Wasserstoff unter erhöhtem Druck hydriert, wobei sehr rasch 2 Mol Wasserstoff aufgenommen wurden. Die Hydrierung der Doppelbindung in dem durch Wasserabspaltung entstandenen Piperidein-Derivat IIa verlief sehr langsam. Der deutlich zweistufige Verlauf der Reduktion gestattete somit, durch Unterbrechung derselben nach Aufnahme von 2 Mol Wasserstoff das 2-Diphenylmethyl-piperidein (IIa) als gelbliches Öl zu isolieren. Es liess sich als Pikrat vom Smp. 173–174° charakterisieren. Durch weitere Hydrierung von IIa mit Wasserstoff und Nickel bzw. Platinoxid als Katalysatoren erhielten wir in quantitativer Ausbeute das farblose 2-Diphenylmethyl-piperidin (IIIa), welches sich als identisch mit der aus 2-Diphenylmethyl-pyridin (IVa) hergestell-

¹⁾ 12. Mitt.: *J. Heer, E. Sury & K. Hoffmann*, *Helv.* **38**, 134 (1955).²⁾ *E. Sury & K. Hoffmann*, *Helv.* **37**, 2133 (1954).³⁾ *R. E. Bowman & W. D. Fordham*, *J. chem. Soc.* **1952**, 3945.

ten Substanz erwies¹⁾. In analoger Weise liess sich auch das 2-[Phenyl-(1')-propyl]-piperidein (IIe) und daraus die gesättigte Verbindung IIIe¹⁾ gewinnen. Ferner gelang es, wenn auch mit schlechten Ausbeuten, durch Reduktion der Verbindungen Ic und d die Piperidine IIIc und d herzustellen²⁾.

Ein weiteres ungesättigtes Derivat VII war durch Wasserabspaltung aus 2-Piperidyl-benzhydrol³⁾ zugänglich. Dieses ergab nach der Hydrierung mittels Platinoxid in Eisessig ebenfalls 2-Diphenylmethyl-piperidin (IIIa)¹⁾. Dieselbe Reaktionsfolge liess sich gleichfalls mit Verbindung VI als Ausgangsstoff durchführen.

Schema 2.



Die Verbindungen IIIa bzw. IX waren ferner durch Reduktion von V und Xa bzw. VI und XIa mit Natrium in siedendem Butyl- oder Amylalkohol zugänglich, wobei neben der Hydrierung des Pyridinkerns gleichzeitig die Oxygruppe reaktiv entfernt wurde. Ausserdem gelangte man durch energische Verseifung und Abspaltung des Carbamylrestes aus Diphenyl-2-piperidyl-acetamid XII direkt zum 2-Diphenylmethyl-piperidin IIIa (vgl. Schema 2).

Die Wasserabspaltung aus Verbindung V erfolgte unter Verwendung von a) 75-proz. Schwefelsäure; b) 60-proz. Schwefelsäure; c) Kaliumhydrogensulfat; d) Jod; e) p-Toluolsulfosäure.

¹⁾ Vgl. E. Sury & K. Hoffmann, loc. cit.

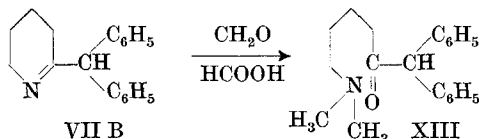
²⁾ Vgl. J. Heer, E. Sury & K. Hoffmann, loc. cit.

³⁾ H. W. Werner & C. H. Tilford, Chem. Abstr. **47**, 11259c (1953).

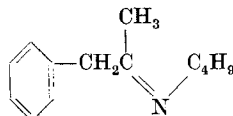
⁴⁾ Es entstanden Gemische der tautomeren Formen.

⁵⁾ C. H. Tilford, J. Amer. chem. Soc. **70**, 4001 (1948).

Die Methode b) erwies sich dabei als die vorteilhafteste. Als Wasserabspaltungsprodukt wäre die Base VII A zu erwarten gewesen. Auf Grund der UV.- und IR.-Spektren¹⁾ zeigte sich aber, dass in allen Fällen Gemische der Tautomeren VII A²⁾, VII B³⁾ und VII C³⁾ in wechselnder Zusammensetzung entstanden. Die fraktionierte Kristallisation der Pikrate lieferte verschiedene Fraktionen von konstantem Smp.⁴⁾ und verschiedenen Löslichkeitseigenschaften. Die nach der Methode b) hergestellte Base VII ergab ein Pikrat vom Smp. 173–174⁰ und zeigte in der Mischprobe mit dem Derivat aus IIIa (Smp. 173–174⁰) keine Depression; die beiden 2-Diphenylmethyl-piperidine sind somit identisch. Die über das Pikrat gereinigte Base wies einerseits im IR. eine starke Bande bei 5,97 μ auf⁵⁾ und zeigte andererseits im UV. das typische Spektrum eines isolierten, aliphatisch substituierten Benzolkerns. Wir möchten auch deshalb der Formel VII B den Vorzug geben, weil es uns gelang, den Piperidineinring nach folgendem Schema aufzuspalten:

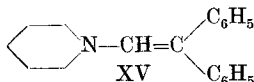


Allerdings wäre es ja auch denkbar, dass sich die Doppelbindung unter dem Einfluss der Ameisensäure (Salzbildung) von der 2,3- in die 1,2-Stellung verschoben haben könnte⁶⁾. Ein der Verbindung VII B sehr ähnliches Spektrum ($\lambda_{\max} = 251 \text{ m}\mu$, $\epsilon_{\max} = 2640$) erhielten wir ferner vom Vergleichspräparat XIV der Formel



welches durch Kondensation von Phenylaceton mit n-Butylamin entstand (vgl. Fig. 1).

Um die Absorption eines konjugierten Systems vom Typus VII A im UV. am Modell kennenzulernen, stellten wir die Verbindung XV⁷⁾ der Formel



her. Erwartungsgemäss zeigte diese Base ein Styrol-ähnliches Spektrum hoher Intensität, dessen Absorption durch die Konjugation der Doppelbindung mit den Benzolkernen und den π -Elektronen des Stickstoffatoms in den langwelligen Bereich verschoben wird

¹⁾ Wir danken den Herren Dr. Rometsch, Dr. Gysel und Dr. Ganz für die Durchführung der spektroskopischen Untersuchungen.

²⁾ Nach den Arbeiten von H. C. Brown, J. H. Brewster & H. Shechter [J. Amer. chem. Soc. **76**, 467 (1954)] haben exocyclische Doppelbindungen in 6-Ring-Systemen die Tendenz, in den Ring hinein zu wandern.

³⁾ Es liegt eine Enamin-Ketimin-Tautomerie vor, so dass die Beweisführung zugunsten der Form B oder C schwierig ist, um so mehr, als im IR.-Spektrum eine —C=C— Doppelbindung im gleichen Bereich absorbiert wie eine —C=N— Gruppierung, nämlich bei ca. 6 μ [vgl. E. R. Blout, M. Fields & R. Karplus, J. Amer. chem. Soc. **70**, 194 (1948), und Experientia, **10**, 420 (1954)]. Nach G. Wilkop, J. Amer. chem. Soc. **76**, 5597 (1954), und G. C. Evans, *ibid.* **73**, 5230 (1951), ist die —C=N— Bande allerdings wesentlich stärker ausgeprägt als die etwas kürzere und schmalere —C=C— Bande.

⁴⁾ Vgl. Tab. 4, S. 736.

⁵⁾ Aufgenommen in CCl_4 -Lösung oder als Reinsubstanz (NaCl-Optik, d:0,2 mm).

⁶⁾ N. J. Leonard & V. W. Gash, J. Amer. chem. Soc. **76**, 2781 (1954).

⁷⁾ G. P. Hager & K. H. Stahl, J. Amer. pharmac. Assoc. **42**, 72 (1953). Diese Verbindung lagert mit grösster Leichtigkeit Chlorwasserstoff und Wasser an.

(λ_{\max} : 308 $m\mu$; ϵ :16100). Auf Grund dieser Resultate liess sich nun feststellen, dass bei der Wasserabspaltung in allen Fällen hauptsächlich die Form VII B bzw. C neben kleineren Anteilen der Form A gebildet wird. Letztere konnte dadurch wahrscheinlich gemacht werden, dass bei der Rückspaltung des betreffenden Pikrates¹⁾ vom Smp. 196–197° nicht mehr die Ausgangsbasis VII, sondern deren Wasseranlagerungsprodukt isoliert wurde. Dieses war bezüglich Smp. von Base und Pikrat, Analyse und Spektrum identisch mit Verbindung V.

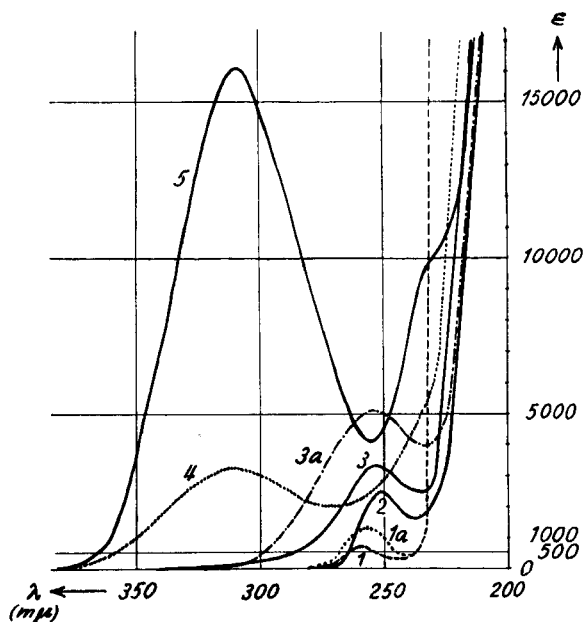


Fig. 1.

Kurve 1²⁾: 2-Diphenylmethyl-piperidin (IIIa): λ_{\max} 260 $m\mu$, ϵ_{\max} 620.

Kurve 1a⁴⁾: 2-Diphenylmethyl-piperidin (IIIa): λ_{\max} 260 $m\mu$, ϵ_{\max} 1100.

Kurve 2²⁾: 1-Phenyl-2-methyl-3-aza- Δ^2 , 3-hepten (XIV): λ_{\max} 251 $m\mu$, ϵ_{\max} 2640.

Kurve 3²⁾: 2-Diphenylmethyl- $\Delta^{1,2}$ -piperidein (IIa = VII B): λ_{\max} 254 $m\mu$, ϵ_{\max} 3250.

Kurve 3a³⁾: 2-Diphenylmethyl- $\Delta^{1,2}$ -piperidein (IIa = VII B): λ_{\max} 255 $m\mu$, ϵ_{\max} 5100.

Kurve 4²⁾: 1-Methyl-2-diphenylmethyl-piperidein (XVI): λ_{\max} 310 $m\mu$, ϵ_{\max} 3150.

Kurve 5²⁾: 1,1-Diphenyl-2-(1'-piperidyl)-äthen (XV): λ_{\max} 308 $m\mu$, ϵ_{\max} 16100.

Es besteht indessen die Unsicherheit, dass sich je nach Konzentration und Lösungsmittel das Gleichgewicht der verschiedenen Tautomeren verschieben könnte. Zudem darf der Einfluss des für die Aufnahme der Spektren verwendeten Lösungsmittels nicht ausser acht gelassen werden. Wir verwendeten normalerweise 96-proz. Alkohol. In einigen Fällen, wie beim 2-Diphenylmethyl-piperidin (IIIa) und dem 2-Diphenylmethyl-piperidein (VII B), erhielten wir bei Verwendung von Äther⁵⁾ eine Erhöhung der Extinktion bis auf doppelte Werte (vgl. Fig. 1).

1) Vgl. Tab. 4, S. 736.

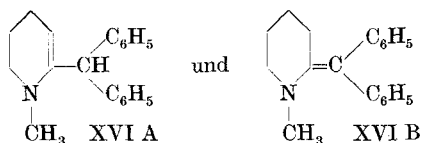
2) Aufgenommen in 96-proz. Alkohol.

3) Aufgenommen in 1-n. Salzsäure.

4) Aufgenommen in peroxydfreiem Äther.

5) Peroxydfreier Äther wurde vergleichsweise auf Grund einer soeben erschienenen Arbeit von N. J. Leonard & D. M. Locke, J. Amer. chem. Soc. **77**, 437 (1955), verwendet. Tatsächlich ist der Lösungsmittelleffekt beträchtlich und es liegt nahe, ihn als Ausdruck der Tautomerie zu betrachten.

Da wir erwarteten, dass beim 1-Methyl-2-diphenylmethyl-piperidein (XVI)¹⁾ die Verhältnisse einfacher liegen würden, stellten wir auch diese Verbindung her. Es sind in diesem Falle nur zwei Tautomere möglich, nämlich

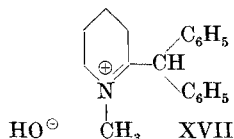


Die Base liess sich in Form farbloser Kristalle vom konstanten Smp. 59–61° gewinnen, zerfloss jedoch bald zu einem roten Öl. Die Deutung des UV.-Spektrums liess den Schluss zu, dass die Substanz in Lösung zu einem Teil aus Form XVI B bestand (vgl. Fig. 1).

Als weitere Vergleichssubstanzen stellten wir das 1,2-Dimethyl- $\Delta^{1,2,3}$ -piperidein und das 2-Methyl- $\Delta^{1,2}$ -piperidein her²⁾.

Die Einführung einer Doppelbindung in ein primäres oder sekundäres Amin senkt die Basizität bis zu 3 pk-Einheiten³⁾. Im Falle von tert. Aminen findet jedoch eine beträchtliche Erhöhung derselben gegenüber den gesättigten Verbindungen statt. *R. Adams & J. E. Mahan*⁴⁾ nahmen die Bildung von quaternären Ammoniumbasen an, denen bekanntlich hohe pK-Werte zukommen.

Auf Grund dieser Feststellungen würde man erwarten, dass das Gemisch der Basen XVI A und B einen einheitlich hohen Basizitätswert zeige, wegen der Umlagerung zur quaternären Ammoniumverbindung XVII⁴⁾:



Aus der Titrationskurve⁵⁾ konnte jedoch nur auf kleine Gehalte an dieser starken Base geschlossen werden. Diese Tatsache könnte einerseits auf den Einfluss der Phenylkerne, welche die Umlagerung zur quaternären Base hemmen, zurückgeführt werden, andererseits ist die Möglichkeit einer leichteren Anlagerung von Wasser denkbar, wie wir am Beispiel der Base XV tatsächlich festgestellt haben.

Die Titrationskurven der nicht methylierten Basen VII gaben die für diese Gemische erwarteten pK-Werte von 6,5–7,5.

Die in dieser Arbeit beschriebenen ungesättigten 2-Diphenylmethyl-piperidine erwiesen sich als zentralerregend wirksam⁶⁾, ohne jedoch die Wirkungshöhe der entsprechenden gesättigten Verbindungen zu erreichen.

¹⁾ Hergestellt durch Wasserabspaltung aus 1-Methyl-2-piperidylbenzhydrol (*H. W. Werner & C. H. Tilford*, loc. cit.).

²⁾ *A. Lipp*, Liebigs Ann. Chem. **289**, 173 (1898); **301**, 117 (1898); *A. Ladenburg*, ibid. **304**, 54 (1899); **409**, 79 (1915); Ber. deutsch. chem. Ges. **69**, 2106 (1936).

³⁾ *R. M. Hixon & J. B. Johns*, J. Amer. chem. Soc. **49**, 1786 (1927); *C. C. Craig & R. M. Hixon*, ibid. **53**, 4367 (1931); *D. F. Starr, H. Bulbrook & R. M. Hixon*, ibid. **54**, 3971 (1932).

⁴⁾ J. Amer. chem. Soc. **64**, 2588 (1942).

⁵⁾ Wir danken Herrn Dr. *Rometsch* bestens für die Durchführung der potentiometrischen Titrationsen. Als Lösungsmittel diente beispielsweise 50-proz. wässriger Methylalkohol.

⁶⁾ Wir danken Herrn Dr. *J. Tripod* in unseren biologischen Laboratorien (Leitung Prof. Dr. *R. Meier*) für die Durchführung der pharmakologischen Prüfungen.

Experimenteller Teil¹⁾ 2).

Herstellung der Nitrilketone Ia–e (Tab. 1). 1. Wir arbeiteten nach folgender Methode³⁾: Eine Lösung von 1 Mol Cyanäthyl-malonsäure-diäthylester⁴⁾ in 250 cm³ Methanol wurde mit 2,2 Mol Natronlauge, gelöst in 200 cm³ Wasser, 15 Min. auf dem Wasserbad erhitzt. Dann entfernte man das Methanol im Vakuum und versetzte unter Eiskühlung mit konz. Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion. Die entstandene Cyanäthyl-malonsäure blieb im Wasser gelöst und wurde dann mit Äther während 20 Std. kontinuierlich extrahiert. Nach dem Trocknen der ätherischen Lösung über viel Calciumchlorid wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand bei max. 50° 6 Std. im Wasserstrahlvakuum getrocknet. Die als öldurchränktes Kristallisat anfallende Cyanäthyl-malonsäure wurde hierauf in einem Rührwerk mit 100 cm³ abs. Äther und 3 Mol Dihydro-pyran unter Zusatz von 2 Tropfen konz. Schwefelsäure 36 Std. bei 25–30° gerührt. Dann turbinierte man nach Zugabe von 100 g wasserfreier Pottasche weitere 3 Std., dekantierte die überstehende Lösung ab und entfernte Lösungsmittel und überschüssiges Dihydro-pyran bei max. 30° im Wasserstrahlvakuum.

2. 0,5 Mol des auf diese Weise erhaltenen Cyanäthyl-malonsäure-di-(tetrahydro-pyran-yl)-esters wurden in 300 cm³ abs. Benzol gelöst und mit 0,5 Mol Natriumhydrid in das Natriumsalz übergeführt. Die Temperatur des Reaktionsgemisches darf hierbei 30° nicht übersteigen. Nach 4–5stündigem Rühren tropfte man eine Lösung von 0,5 Mol des Säurechlorids in 100 cm³ abs. Benzol bei 25–30° zu und rührte weitere 4 Std. bei 30°. Daraufhin kochte man das Reaktionsgemisch nach Zugabe von 100 cm³ Eisessig 1 Std. am Rückfluss. Nach dem Auswaschen der sauren Anteile mit 2-n. Natronlauge wurde die benzolische Lösung neutral gewaschen, getrocknet, dann das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand unter vermindertem Druck destilliert.

Tabelle 1 5).

I	Sdp. ^o (mm)	2,4-Dinitro-phenyl-hydrazone ⁶⁾ Smp. ^o	Bruttoformel	Berechnet			Gefunden		
				C %	H %	N %	C %	H %	N %
a	185—194 (0,01)	146—148	C ₂₄ H ₂₁ O ₄ N ₅	64,95	4,74	15,80	65,00	4,96	15,94
b	206—208 (0,25)	159—160	C ₂₄ H ₂₀ O ₄ N ₅ Cl			14,66			14,77
c	198—205 ⁷⁾ (0,02)	—	—						
d	203—205 ⁷⁾ (0,01)	—	—						
e	151—157 (0,03)	99—100	C ₂₀ H ₂₁ O ₄ N ₅			17,71			17,83

Herstellung der Piperideine IIa, b und e (Tab. 2). Eine Lösung von je 0,1 Mol der Nitrilketone Ia, b und e, in 250 cm³ abs. Alkohol, wurde mit 5 g *Rupe*-Nickel bei 100° unter einem Wasserstoffdruck von 100 Atmosphären im Autoklaven so lange ge-

¹⁾ Die Smp. und Sdp. sind nicht korrigiert.

²⁾ Die Analysenpräparate wurden im Hochvakuum 6 Std. über P₂O₅ bei 60–70° getrocknet.

³⁾ Vgl. *R. E. Bowman*, loc. cit.

⁴⁾ *G. Hesse & E. Bücking*, Liebigs Ann. Chem. **563**, 34 (1949).

⁵⁾ Die Numerierung entspricht derjenigen von Schema 1.

⁶⁾ Umkristallisiert aus Chloroform-Methanol.

⁷⁾ Direkt hydriert, da kleine Substanzmenge.

schüttelt, bis genau 2 Mol Wasserstoff aufgenommen waren (Dauer: 10–15 Min.). Dann unterbrach man die Hydrierung, filtrierte vom Katalysator ab, dampfte das Lösungsmittel ab und destillierte den Rückstand unter vermindertem Druck.

Tabelle 2¹⁾.

II	Sdp. ^o (mm)	Pikrat ²⁾ Smp. ^o	Bruttoformel	Berechnet			Gefunden		
				C %	H %	O %	C %	H %	O % _{g.}
a	168–170 (0,1)	173–174	C ₂₄ H ₂₂ N ₄ O ₇	60,24	4,63	23,41	60,30	4,54	23,31
b	171–173 (0,04)	171–172	C ₂₁ H ₂₁ N ₄ O ₇ Cl	56,20	4,13		56,39	4,06	
c	144–145 (13)	177–178	C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O ₇	55,81	5,15		55,60	5,75	

Herstellung der Piperidine IIIa–e (Tab. 3). Eine Lösung von je 0,1 Mol der Nitrilketone Ia–e in 250 cm³ abs. Alkohol wurde mit 5 g *Rupe*-Nickel bei 100^o und einem Wasserstoffdruck von 100 Atmosphären so lange geschüttelt, bis kein Wasserstoff mehr aufgenommen wurde. Hierauf filtrierte man vom Katalysator ab, dampfte das Filtrat ein und destillierte den Rückstand unter vermindertem Druck. Die Basen führte man in die Hydrochloride und Pikrate über, welche sich mit den früher beschriebenen³⁾ als identisch erwiesen.

Herstellung der Piperidine IIIa, b und e aus IIa, b und e. Eine Lösung von 0,05 Mol IIa, b, e in 80 cm³ abs. Alkohol wurden mit 0,3 g Platinoxid in einer Wasserstoffatmosphäre bei Zimmertemperatur so lange geschüttelt, bis kein Wasserstoff mehr aufgenommen wurde. Dann filtrierte man vom Katalysator ab, dampfte das Filtrat ein und destillierte den Rückstand unter vermindertem Druck. Die Hydrochloride oder Pikrate der erhaltenen Basen wurden mit authentischem Material verglichen und als damit identisch befunden.

Herstellung von Verbindung VII und VIII durch Wasserabspaltung aus V bzw. VI (Tab. 4): a) 0,1 Mol V bzw. VI⁴⁾ wurde in 100 g 75-proz. Schwefelsäure gelöst und 5 Std. auf 160^o erhitzt. Dann goss man auf Eis, machte mit konz. Natronlauge alkalisch, extrahierte das abgeschiedene Öl mit Äther, wusch die Ätherlösung neutral, trocknete sie über Pottasche, dampfte das Lösungsmittel ab und destillierte den Rückstand unter vermindertem Druck.

b) An Stelle der 75-proz. Schwefelsäure wurde eine solche von 60% verwendet und die Dauer der Reaktion auf 1 Std. beschränkt.

c) 0,1 Mol V wurden mit 0,2 g KHSO₄ und 0,1 g Hydrochinon 15 Min. auf 300 bis 310^o erhitzt und daraufhin im Hochvakuum destilliert.

d) Bei der gleichen Versuchsanordnung wurden an Stelle von KHSO₄ 0,2 g Jod verwendet.

e) Unter Verwendung von 0,2 g p-Toluolsulfosäure wurde die Wasserabspaltung wie bei c) durchgeführt.

Bei der Destillation der nach den Methoden c) bis e) gewonnenen Basen erhielten wir erhebliche Anteile an tiefer siedenden Spaltprodukten.

Die auf diese Weise erhaltenen Piperidin-Derivate wurden in ihre Pikrate übergeführt und diese durch fraktionierte Kristallisation aus Aceton-Methanol gereinigt. Die Rückgewinnung der Basen erfolgte durch Spaltung des Salzes mit 10-proz. Natronlauge und Extraktion der Piperidine mit Äther nach an sich bekannten Methoden.

Hydrierung von Verbindung VII bzw. VIII zu IIIa bzw. IX mit Platinoxid. 0,04 Mol VII bzw. VIII wurden in alkoholischer (oder essigsaurer) Lösung mit

¹⁾ Die Numerierung entspricht derjenigen von Schema 1.

²⁾ Umkristallisiert aus Aceton-Methanol.

³⁾ Vgl. 11. Mitt., *E. Sury & K. Hoffmann*, loc. cit.

⁴⁾ *H. W. Werner & C. H. Tilford*, loc. cit.

Tabelle 3¹⁾.

III	Substanzform	Sdp. ^o (mm)	Smp. ^o	Bruttoformel	Berechnet			Gefunden			
					C %	H %	Cl %	C %	H %	Cl %	
a	Base	150—151 (0,01)	65—67								
	Hydrochlorid ²⁾		286—287	$C_{18}H_{22}NCl$	75,10	7,70	12,32	74,92	7,84	12,51	
	Pikrat ³⁾		199—200	$C_{24}H_{21}N_4O_7$	59,99	5,04		60,08	4,97		
b	Base	168—170 (0,01)									
	Hydrochlorid		283—285	$C_{18}H_{21}NCl_2$	67,08	6,57		67,57	6,60		
c	Base	160—163 (0,01)									
	Pikrat		189—190	$C_{25}H_{23}N_4O_7$	60,72	5,30		61,01	5,03		
d	Base	175—178 (0,01)									
	Pikrat		188—189	$C_{25}H_{23}N_4O_7Cl$	56,76	4,76		56,97	4,53		
e	Base	140—141 (13)									
	Hydrochlorid		180,5—182	$C_{14}H_{22}NCl$	70,12	9,25		70,04	9,13		
	Pikrat		177—178	$C_{20}H_{21}O_7N_4$	55,55	5,59		55,63	5,71		

1) Die Numerierung entspricht derjenigen von Schema I.

2) Umkristallisiert aus Isopropanol.

3) Umkristallisiert aus Aceton-Methanol.

0,2 g Platinoxid in einer Wasserstoffatmosphäre analog dem zur Herstellung von Verbindung III aus II verwendeten Verfahren hydriert und aufgearbeitet. Die aus den Basen IIIa und IX hergestellten Hydrochloride wurden aus Isopropanol umkristallisiert und erwiesen sich in der Mischprobe mit authentischem Material¹⁾ als identisch.

Hydrochlorid IIIa: Smp. 286—287°; Hydrochlorid IX: Smp. 201—202°.

Tabelle 4.

Nr.	Base Sdp. ^o (mm)	Pikrat ²⁾ Smp. ^o	Bruttoformel	Berechnet			Gefunden			
				C %	H %	N %	C %	H %	N %	
VII	161—162 (0,02)		C ₁₈ H ₁₉ N	86,70	7,63		86,66	7,74		
		196—197 a) ³⁾	C ₂₄ H ₂₂ N ₄ O ₇						11,71	
	155—157 (0,04)	173—174 b)		C ₂₄ H ₂₂ N ₄ O ₇			11,71			11,70
				C ₁₈ H ₁₉ N	86,70	7,63		86,34	7,44	
	156—158 (0,01)		183,5—184 d)	C ₂₄ H ₂₂ N ₄ O ₇			11,71			11,86
153—155 (0,01)	149—151 e)		C ₂₄ H ₂₂ N ₄ O ₇	60,24	4,63		60,34	4,78		
VIII	135—137 (14)									
		117—119	C ₁₉ H ₂₀ N ₄ O ₇			13,46			13,62	

Hydrierung von Verbindung V, VI, Xa bzw. XIa zu IIIa bzw. IX mit Natrium in Butyl- oder Amylalkohol. Zu einer Lösung von 0,1 Mol V bzw. VI in 400 cm³ Butyl- oder Amylalkohol wurden in der Siedehitze 30 g Natrium portionenweise zugefügt. Dann wurde in Wasser gegossen, das Ganze mit Äther extrahiert, aus der ätherischen Lösung die basischen Anteile mit 2-n. Salzsäure abgetrennt, die salzsaure Lösung mit Natronlauge alkalisch gestellt und das abgeschiedene Öl mit Äther extrahiert. Nach der üblichen Aufarbeitung der Ätherlösung wurde der Rückstand unter vermindertem Druck destilliert. Die Hydrochloride der entstandenen Basen IIIa bzw. IX erwiesen sich mit authentischem Material¹⁾ als identisch.

Verseifung von 2-[Diphenyl-carbamyl-methyl]-piperidin (XII) zu 2-Diphenylmethyl-piperidin (IIIa). 20 g XII wurden in 150 g 80-proz. Schwefelsäure gelöst und 5 Std. auf 150—160° erhitzt. Dann goss man auf Eis, versetzte mit konz. Natronlauge bis zur alkalischen Reaktion, extrahierte das ausgeschiedene Öl mit Äther und arbeitete in üblicher Weise auf. Der Rückstand siedete bei 149—151° (0,01 mm) und bildete ein Hydrochlorid vom Smp. 285—286° (aus Isopropanol), welches sich mit dem auf andere Weise erhaltenen 2-Diphenylmethyl-piperidin-hydrochlorid als identisch erwies.

1,1-Diphenyl-6-dimethylamino-hexanon-(2) (XIII); 10 g Base VII B wurden mit 15 g 98-proz. Ameisensäure und 11 g 37-proz. wässriger Formaldehyd-Lösung 3 Std. bei 100—120° gekocht. Dann verdünnte man mit Wasser, entfernte die Neutralteile durch Extraktion mit Äther, stellte den wässrigen Auszug mit Natronlauge alkalisch und extrahierte das abgeschiedene Öl mit Äther. Nach üblicher Aufarbeitung der Ätherlösung hinterblieb ein Öl vom Sdp. 172—173°/0,03 mm.

C₂₀H₂₅ON Ber. C 81,31 H 8,53% Gef. C 81,45 H 8,23%

1) Vgl. 11. Mitt., E. Sury & K. Hoffmann, loc. cit.

2) Umkristallisiert aus Aceton-Methanol.

3) Die Bezeichnung a—e bezieht sich auf die Herstellungsmethode, vgl. S. 734.

1-Phenyl-2-methyl-3-aza- $\Delta^{2,3}$ -hepten (XIV): Eine Lösung von 13,4 g dest. Phenylaceton und 7,3 g n-Butylamin in 20 cm³ Benzol wurde $\frac{1}{4}$ Std. bei 110° gekocht, mit Äther verdünnt und über Pottasche getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels destillierte man den Rückstand zweimal im Vakuum, wobei ein hygroskopisches Öl vom Sdp. 128–129°/13 mm erhalten wurde.

C₁₃H₁₉N Ber. C 82,48 H 10,12% Gef. C 80,71 H 10,02¹⁾

1,1-Diphenyl-2-piperidyl-(1'-äthen²⁾ (XV): Sdp. 154–156°/0,01 mm, Smp. 52–53°.

C₁₉H₂₁N Ber. C 86,64 H 8,04% Gef. C 86,38 H 8,01%

1-Methyl-2-diphenylmethyl-piperidein (XVI): 12 g 1-Methyl-2-piperidylbenzhydrol³⁾ wurden in 100 g 60-proz. Schwefelsäure gelöst und 1 Std. auf 160° erhitzt. Man arbeitete die Base in bereits vorher beschriebener Weise auf. Sdp. 157–158°/0,02 mm, Smp. 59–61° (aus Methylalkohol).

C₁₉H₂₁N Ber. C 86,64 H 8,04% Gef. C 86,30 H 8,10%

2-Methyl- $\Delta^{1,2}$ -piperidein und 1,2-Dimethyl- $\Delta^{2,3}$ -piperidein wurden nach den Angaben von A. Lipp und A. Ladenburg⁴⁾ hergestellt.

Die Ausführung der Analysen erfolgte in unseren mikroanalytischen Laboratorien, wofür wir Herrn Dr. H. Gysel unseren besten Dank aussprechen.

SUMMARY.

Various methods for the preparation of unsaturated 2-diphenylmethyl-piperidines have been studied. The position of the double bond in the piperidine ring has been the object of special investigation.

Forschungslaboratorien der CIBA Aktiengesellschaft, Basel
Pharmazeutische Abteilung

85. Die Produkte der oxydativen Spaltung von β -Carotin mit H₂O₂ und Osmiumtetroxyd. Gewinnung von Retinin und β -Jonyliden-acetaldehyd und deren hydrolytische Spaltung⁵⁾

von E. C. Grob und R. Bütler.

(14. III. 55.)

Einleitung.

In früheren Versuchen⁶⁾ ist mit Hilfe von ¹⁴C-markiertem N-Acetat gezeigt worden, dass der Schimmelpilz *Phycomyces blakesleanus* die C-Atome der Essigsäure in die β -Carotinmolekel einbaut; gleiches Verhalten zeigt auch *Mucor hiemalis* Wehmer

¹⁾ Hygroskopisch (enthält $\frac{1}{4}$ Mol H₂O).

²⁾ G. P. Hager & K. H. Stahl, loc. cit.

³⁾ H. W. Werner & C. H. Tilford, loc. cit.

⁴⁾ Loc. cit.

⁵⁾ An der Winterversammlung der Schweiz. chem. Gesellschaft am 27. Februar 1955 in Bern vorgetragen.

⁶⁾ E. C. Grob, G. G. Poretti, A. v. Muralt & W. H. Schopfer, *Experientia* **7**, 218 (1951); E. C. Grob, W. H. Schopfer & G. G. Poretti, *Int. Z. Vit. Forsch.* **23**, 484 (1952).