

Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 670–681 (1979)

Neuropsychotrope Aktivität dopaminanaloger Piperidin- und Piperazinderivate

Klaus Rehse*, Doris Fredrich**) und Wolfgang Kehr

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin*, Königin-Luise-Str. 2 + 4, 1000 Berlin 33, und Forschungslaboratorien der Schering AG, Berlin/Bergkamen
Eingegangen am 13. Oktober 1978.

Die Beziehungen zwischen Struktur und neuropsychotroper Wirkung von 22 dopaminanalogen Piperidin- und Piperazinderivaten werden untersucht. Die aktivsten Verbindungen haben ein dem Haloperidol ähnliches Wirkungsspektrum und erreichen dieses in Dosierungsbereich und Wirkungsbreite. Die strukturelle Verwandtschaft zu dopaminanalogen 1,2,3,4-Tetrahydro- β -carbolinen¹⁾ findet auch im Wirkungsprofil ihre Entsprechung.

Dopamine Analogous Piperidines and Piperazines

Structure-activity relationships of 22 piperidines and piperazines structurally related to dopamine were investigated. The most active compounds show a profile (including dose range and spectrum) similar to that of haloperidol. The structural relationship of these compounds to dopamine analogous 1,2,3,4-tetrahydro- β -carbolines¹⁾ is reflected in their action pattern.

Kürzlich haben Rehse et al.¹⁾ über die neuropsychotropen Aktivitäten dopaminanaloger 1,2,3,4-Tetrahydro- β -carboline berichtet, bei denen antidopaminerge und neuroleptische Effekte in sehr beachtlicher Wirkungsbreite beobachtet wurden. Die Daten für **1**, den wirksamsten Vertreter dieser Reihe, sind in Tab. 1 nochmals wiedergegeben. Bei näherer Untersuchung von Struktur-Aktivitätsbeziehungen in dieser Reihe hatte Piesker²⁾ festgestellt, daß **1** gegen Veränderungen der 9-Position etwa durch Methylierung unempfindlich ist und die Aktivität erhalten bleibt. Es sollte daher geprüft werden, wie sich der Fortfall des Stickstoffatoms in 9-Position auswirken würde. Man gelangt strukturell dabei in die Klasse der 4-Phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine, die sich im Vergleich zu den entsprechenden Carbolinen durch leichte Darstellbarkeit auszeichnen³⁾. Im Maus-Screen zeigte sich, daß **2** ein mit **1** sowohl in Wirkungsbreite wie Wirkungsspektrum nahezu identisches Bild aufweist. Überraschenderweise gilt dies auch für die als Dopaminagonisten synthetisierten Verbindungen **3** und **4**. Die Untersuchung der ebenfalls leicht darstellbaren 4-Phenylpiperidine⁴⁾ **6–8** zeigt, daß die Doppelbindung in 3-Position für die Wirkung ebenfalls nicht essentiell ist. Hingegen ist die Anwesenheit der Catecholaminstruktur im Molekül unbedingt erforderlich, wie der deutliche Wirkungsabfall für das

unsubstituierte **5** und der drastische Wirkungsverlust für das mit Chlor substituierte **9** zeigt. Hingegen kann die Methingruppe in 4-Stellung des Piperidinringes durch Stickstoff ersetzt werden, wie die Piperazinderivate **10** und **11** deutlich machen. Im Wirkungsbild ähneln die aktiven Substanzen auch dem Haloperidol, dessen Dosierungsbereich nahezu erreicht und dessen Wirkungsbreite meist übertroffen wird. Weitere Modifikationen der Struktur führten durchweg zu weniger aktiven Substanzen. So führt Phenylsubstitution in 3-Stellung des Piperidinringes (**12**) ebenso wie Benzylsubstitution in 4-Position (**13**, **14**) oder Darstellung der strukturanalogen 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinderivate **15** und **16** zu Wirkungsabfall. Die Inaktivität der Verbindungen **17**, **18** und **19** läßt die Notwendigkeit des 4-Phenylringes selbst deutlich werden. Auch weitere Substitution in 4-Stellung des Piperidinringes führt durchweg zu Wirkungsverlusten wie **20**, **21**, **22** und **23** zeigen.

Zur näheren biochemischen Charakterisierung wurden der Einfluß von **2** und **4** auf die Spiegel von Dopa, Tyrosin, 5-HTP, Tryptophan und 5-HIAA im Limbischen System, Striatum und den Hemisphären des Rattenhirns 45 min nach i.p. Applikation und 30 min nach Gabe des Decarboxylasehemmstoffs 3-Hydroxybenzylhydrazin · HCl untersucht. Nach Gabe von **2** wurde im Striatum und im Limbischen System eine signifikante Senkung ($p \leq 0,01$) des Dopaspiegels gefunden. Nach Gabe von **4** hingegen wurde im Striatum und in den Hemisphären eine Dopazunahme und eine 5-HTP-Abnahme gesehen ($p \leq 0,01$). Diese Befunde lassen bei **2** auf eine dopaminagonistische Wirkungskomponente schließen, während bei **4** der Hinweis auf dopaminantagonistische und serotoninagonistische Teilwirkungen naheliegt.

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die finanzielle Unterstützung unserer Untersuchungen. Der analytischen Abteilung des Instituts für Pharmazie danken wir für die Anfertigung der Spektren und die Durchführung der Elementaranalysen.

Experimenteller Teil

Tierexperimentelle Untersuchungen, Analyse und spektroskopische Charakterisierung der Substanzen vgl. 1).

Synthese der Prüfsubstanzen **2**, **5**, **6**, **9**, **13**, **15**, **17** und **23**.

Es wurde zunächst das käufliche heterocyclische Amin mit 3,4-Dimethoxyphenylacetylchlorid zum entsprechenden Amid umgesetzt und dieses mit LiAlH_4 zum jeweiligen Amin reduziert: Dazu werden in 300 ml trockenem Benzol 5 mmol Amin gelöst, 10 g wasserfreies Na_2CO_3 hinzugefügt und kräftig gerührt. Dazu wird langsam eine Lösung von 5 mmol Säurechlorid getropft. Anschließend gibt man weitere 10 g Na_2CO_3 hinzu und erhitzt 3 h unter Rückfluß. Dann wird vom Niederschlag abfiltriert und das Lösungsmittel i.Vak. abdestilliert. Der Rückstand läßt sich entweder am Kugelrohr destillieren oder aus den angegebenen Lösungsmitteln kristallisieren.

Zu einer Suspension von 40 mmol LiAlH_4 in wasserfreiem Diethylether bzw. THF wird tropfenweise bei Raumtemp. eine Lösung von 10 mmol Säureamid in etwa 50 ml wasserfreiem Diethylether bzw. THF gegeben. Anschließend wird 10 h am Rückfluß erhitzt, abgekühlt und durch tropfenweise

Tab. 1: Prüfung von 1–11 und Haloperidol in einem modifizierten Maus-Screen¹⁾. Die Substanzen 3, 7 und 10 wurden nur in der Dosierung 50 mg/kg geprüft.

Substanz Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Haloperidol
Wirkungsbreite	9,5	9	—	8,5	4	6,5	—	10	2,5	—	7,5	7,5
Dosis	1,56–3,13 –800	1,56 –800	50	0,78–1,56 –400	12,5–1,56 –200	0,78–1,56 –50–100	50	0,2– 200	6,25–25 –100	50	0,39– 400	0,2–0,39 –50
Verminderte motor. Aktivität	8,5	8,5	+	8	2	4,5	+	6,5	0,5	+	7,5	7,5
Hypotoner Gang	8,5	7,5	—	8,5	2,5	5,5	+	7	1,5	+	6,5	5
Verminderter Tonus	8,5	6,5	+	8	2,5	5,5	+	7,5	1	+	5	5,5
Motorkoordination beeinträchtigt	—	4	+	2,5	—	3	+	1,5	—	+	3,5	2,5
Prosis	9,5	8,5	+	4,5	1,5	3	+	2	2,5	+	2	6
Hypothermie	7,5	7,5	+	6	1	3	+	1,5	1 bei 100	+	4,5	2,5
Anti-Writhing	8,5	9	—	6,5	4	6,5	—	10	—	—	6,5	1,5
Anti-Morphin Tonus verstärkt	8,5	7,5	—	7,5	2,5	2,5	—	7	2	—	6,5	4,5
Straub	7,5	6,5	—	3,5	—	3	—	6,5	0,5	—	6,5	5,5
Mydriasis	8,5	5,5	—	3	—	—	—	—	—	—	4,5	5
Anti-M.E.S.	2	2	—	—	1	1,5	—	clonisch 4	—	—	clonisch 5	0,5
Anti-Oxotremorin	—	2,5	—	Hypothm. 7	2,5	1,5	—	Hypothm. 5	1	—	Hypothm. 2	Hypothm. 1

M.E.S. = Maximale Elektroschock-Tests + = Wirkung bei mindestens 3 von 4 Tieren

Tab. 2: Prüfung der Syntheseprodukte in einem modifizierten Maus-Screen¹⁾.

Substanz Nr.	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
Wirkungsbreite	4,5	3,5	5,5	3,5	4,5	1	2,5	3,5	< 2	1,5	2,5	2,5
Dosierung der Einzel-Voll-Letaleffekte (mg/kg i.p.)	6,25–12,5	12,5–25	3,13–6,25	2,5–50	12,5–25	100–200	100–200	12,5–25	50–200	12,5–50	25–50	100–200
Verminderte motor. Aktivität	1,5	3	2	3,5	3,5	0,5	1	1,5	1	1	1	2
Hypotoner Gang	1,5	3	3,5	3,5	2,5	1	2,5	2,5	1,5	1	2,5	2
Verminderter Tonus	—	3	3	3,5	2,5	1	1	1,5	—	1,5	1,5	2
Motorische Koordination beeinträchtigt	Katalepsie 2,5	2,5	1,5	1	Katalepsie 0,5	1	1	0,5 bei 25,0	1	1	1,5	0,5
Prosis	4,5	2,5	2,5	2,5	2,5	—	1	—	1	1,5	0,5	2
Hypothermie	—	1,5	2	1,5	—	—	0,5	—	1,5	1,5	1	0,5
Anti-Writhing	—	3,5	5,5	2	3	—	—	1,5	—	—	1,5	1,5
Anti-Morphin Tonus verstärkt	1,5	1,5	2,5	2,5	2,5	—	—	—	—	1	1	1
Straub	—	0,5	2,5	0,5	0,5	—	—	—	—	0,5	0,5	—
Mydriasis	—	0,5	—	0,5	—	—	—	—	—	—	—	0,5
Anti-M.E.S.	clonisch 3,5	—	clonisch 1,5	1,5	clonisch 4,5	0,5	—	0,5 bei 50,0	—	—	—	1
Anti-Oxotremorin	Tremor 0,5	0,5	Hypothm. 1,5	2,5	Hypothm. 2	—	—	0,5 bei 50,0	—	—	0,5	0,5

Zugabe von H_2O der Überschuß an LiAlH_4 zersetzt. Das Lösungsmittel wird getrocknet und anschließend i. Vak. abdestilliert. Das zurückbleibende Öl wird im Kugelrohr destilliert oder aus dem angegebenen Lösungsmittel kristallisiert.

2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1-(4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-1-yl)-ethanon

Farblose Kristalle (EtOH); Schmp. 101° , Ausb.: 90 % d. Th. – $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ (337,4) Ber. C 74,8 H 6,87 N 4,2 Gef. C 74,5 H 7,06 N 4,1. – IR (CHCl_3): 3000, 1620, 1505, 1455, 1430, 1255, 1145, 1135, 1020 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7,35 (m, 5H, arom.), 6,85 (m, 3H, arom.), 6,15 (m, 1H, H-3), 4,23 (m, 2H, H-2), 3,87 (s, 6H, OCH_3), 3,75 (s, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CO}-$), 4,0–3,5 (m, 2H, H-6), 2,5 (m, 2H, H-5). MS (70 eV): m/e = 337 (56 %, M^+), 199(50), 186(5), 178(13), 171(42), 158(32), 157(37), 156(35), 151(100), 143(15), 135(9), 128(27), 115(21), 107(22), 91(33), 77(15), 65(10).

1-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin³⁾ (2)

Farblose Kristalle (Et_2O); Schmp. 114° , Ausb.: 70 % d. Th. (Reduktion in THF) – $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ (323,4) Ber. C 78,0 H 7,79 N 4,3; Gef. C 78,0 H 7,98 N 4,1. – IR (KBr): 2950, 1600, 1585, 1505, 1460, 1250, 1230, 1140, 1020, 745 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7,35 (m, 5H, arom.), 6,83 (m, 3H, arom.), 6,15 (m, 1H, H-3), 3,90 (s, 6H, OCH_3), 3,5–3,2 (m, 2H, H-2), 2,80 (s, 4H, $-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Ar}$), 3,2–2,5 (m, 4H, H-4, H-5). – MS (70 eV): m/e = 323 (8 %, M^+), 173(15), 172(100), 165(3), 151(8), 143(9), 128(8), 91(7), 44(20), 42(52).

2-Phenyl-1-(4-phenyl-1-piperidinyl)-ethanon

Farblose Kristalle (Benzol/Petrolether), Schmp. 66° , Ausb.: 80 % d. Th. – $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}$ (279,4), Ber. C 81,7 H 7,58 N 5,0 Gef. C 81,6 H 7,66 N 5,0. – IR (KBr): 3020, 2910, 2845, 1630, 1480, 1440, 1420, 1400, 1195, 1000, 745, 730, 690 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7,5–7,0 (m, 10H, arom.), 5,1–4,3 (m, 1H, H-2), 4,3–3,8 (m, 1H, H-6), 3,80 (s, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CO}-$), 3,3–2,3 (m, 3H, H-2, H-6, H-4), 2,1–1,0 (m, 4H, H-5). – MS (70 eV): m/e = 279 (45 %, M^+), 188(100), 160(15), 145(35), 131(6), 117(15), 103(6), 91(60).

1-Phenethyl-4-phenyl-piperidin⁵⁾ (5)

Farblose Kristalle (Et_2O), Schmp. 70° , Ausb. 80 % d. Th. (Reduktion in Et_2O). – $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}$ (265,4), Ber. C 86,0 H 8,74 N 5,3 Gef. C 85,9 H 8,75 N 5,3. – IR (KBr): 3020, 2930, 2870, 2840, 1590, 1480, 1440, 1360, 1230, 750, 690 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7,25 (m, 8H, arom.), 3,4–1,5 (m, 13H). – MS (70 eV): 265 (0,3 %, M^+), 174(100), 131(17), 115(12), 105(12), 104(10), 103(21), 91(29), 77(14), 70(45), 65(10), 44(43), 42(29).

2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1-(4-phenyl-1-piperidinyl)-ethanon

Farblose Kristalle ($\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$), Schmp. 120° , Ausb. 90 % d. Th. – $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ (339,4) Ber. C 74,3 H 7,42 N 4,1 Gef. C 74,1 H 7,42 N 4,0. – IR (CHCl_3): 3000, 2935, 1620, 1505, 1455, 1445, 1250, 1135, 1020 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7,4–6,9 (m, 5H, arom.), 6,78 (m, 3H, arom.), 3,85 (s, 6H, OCH_3), 3,70 (s, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CO}-$), 5,1–4,5 (m, 1H, H-2), 4,4–3,8 (m, 1H, H-6), 3,5–2,3 (m, 3H, H-2, H-4, H-6), 2,2–1,0 (m, 4H, H-3, H-5). – MS (70 eV): m/e = 339 (70 %, M^+), 188(100), 178(7), 160(16), 151(96), 145(32), 135(7), 117(20), 115(7), 107(17), 105(15), 103(10), 91(58), 77(11), 65(11), 56(16).

1-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-4-phenyl-piperidin⁶⁾ (6)

Farblose Kristalle (Et₂O), Schmp. 103 °, Ausb.: 50 % d. Th. (Reduktion in THF). – C₂₁H₂₇NO₂ (325,4) Ber. C 77,5 H 8,36 N 4,3 Gef. C 77,5 H 8,43 N 4,6. – IR (CHCl₃): 3000, 2935, 1585, 1505, 1460, 1255, 1020 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7,26 (m, 5H, arom.), 6,78 (m, 3H, arom.), 3,87 (s, 6H, OCH₃), 3,3–2,3 (m, 9H, H-2, H-4, H-6, -N-CH₂-CH₂-Ar), 2,3–1,6 (m, 4H, H-3, H-5). – MS (70 eV): m/e = 325 (0,9 %, M⁺), 174 (100), 151 (14), 131 (14), 103 (23), 91 (23), 70 (25), 44 (23), 42 (25).

2-(4-Chlorphenyl)-1-(4-phenyl-1-piperidinyl)-ethanon

Farblose Kristalle (EtOH/H₂O), Schmp. 110°, Ausb.: 80 % d. Th. – C₁₉H₂₀ClNO (313,8), Ber. C 72,7 H 6,42 N 4,5 Gef. C 72,1 H 6,40 N 4,4. – IR (KBr): 3020, 2930, 2845, 1620, 1440, 1195, 1070, 995, 985, 800, 760, 740, 685 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7,4–6,9 (m, 9H, arom.), 5,0–4,4 (m, 1H, H-2), 3,70 (s, 2H, -CH₂-CO-), 4,2–3,6 (m, 1H, H-6), 3,4–2,2 (m, 3H, 2-H, 6-H, 4-H), 2,1–1,0 (m, 4H, H-3, H-5). – MS (70 eV): m/e = 313 (20 %, M⁺), 188 (100), 160 (16), 145 (32), 145 (32), 125 (45), 117 (19), 103 (10), 91 (50), 89 (13).

1-(4-Chlorphenethyl)-4-phenylpiperidin (9)

Farblose Kristalle (Petrolether), Schmp. 77 °, Ausb.: 65 % d. Th. (Reduktion in THF). – C₁₉H₂₂ClN (299,8) Ber. C 76,1 H 7,40 N 4,7 Gef. C 76,8 H 7,53 N 4,7. – IR (KBr): 3040, 1470, 1065, 745, 690 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7,23 (m, 7H, arom.), 3,3–1,5 (m, 13H). – MS (70 eV): m/e = 299 (0,5 % M⁺), 174 (100), 131 (10), 103 (16), 91 (13), 70 (18), 44 (14), 42 (11).

1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-(4-phenylpiperazyl)-ethanon

Farblose Kristalle (EtOH), Schmp. 102°, Ausb.: 90 % d. Th. – C₂₀H₂₄N₂O₃ (340,4) Ber. C 70,6 H 7,11 N 8,2 Gef. C 70,5 H 7,13 N 8,1. – IR (KBr): 2830, 1620, 1595, 1505, 1460, 1435, 1270, 1230, 1175, 1135, 1020, 800, 755, 675 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7,5–6,8 (m, 5H, arom.), 6,83 (m, 3H, arom.), 3,90 (s, 6H, OCH₃), 3,76 (s, 2H, -CH₂-CO-), 4,0–3,4 (m, 4H, H-2, H-6), 3,3–2,9 (m, 4H, H-4). – MS (70 eV): m/e = 340 (38 %, M⁺), 221 (11), 202 (9), 189 (17), 178 (10), 161 (24), 151 (66), 132 (100), 120 (31), 105 (19), 104 (19), 91 (14), 77 (16), 70 (6), 56 (41).

1-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-4-phenylpiperazin⁴⁾

Farblose Kristalle (Et₂O), Schmp. 96°, Ausb.: 70 % d. Th. (Reduktion in THF). – C₂₀H₂₆N₂O₂ (326,4) Ber. C 73,6 H 8,03 N 8,6 Gef. C 73,5 H 8,05 N 8,5.

1-(4-Benzyl-1-piperidinyl)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethanon

Gelbes Öl, Sdp._{0,01} 195°, Ausb.: 85 % d. Th. – C₂₂H₂₇NO₃ (353,5). – IR (CHCl₃): 2990, 2930, 1850, 1610, 1450, 1435, 1250, 1130, 1015 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7,16 (m, 5H, arom.), 6,78 (m, 3H, arom.), 3,83 (s, 6H, OCH₃), 4,2–3,6 (m, 1H, H-6), 3,2–2,2 (m, 2H, H-2, H-6), 2,0–0,6 (m, 5H, H-3, H-4, H-5). – MS (70 eV): m/e = 353 (26 %, M⁺), 202 (63), 151 (69), 131 (9), 117 (14), 107 (14), 91 (100), 85 (25), 83 (35).

4-Benzyl-1-(3,4-dimethoxyphenethyl)-piperidin⁷⁾ (13)

Farblose Kristalle (Et₂O), Schmp. 52°, Ausb.: 55 % d. Th. (Reduktion in Et₂O). C₂₂H₂₉NO₂ (339,5) Ber. C 77,9 H 8,55 N 4,1 Gef. C 77,9 H 8,63 N 4,2. – IR (CHCl₃): 2925, 1505, 1445, 1435, 1250,

1135, 1020 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7,20 (m, 5H, arom.), 6,73 (m, 3H, arom.), 3,83 (s, 6H, OCH_3), 3,3–1,8 (m, 10H). – MS (70 eV): m/e = 339 (0,3 %, M^+), 188 (100), 151 (14), 91 (22), 44 (10), 42 (8).

1-(1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-2-yl)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethanon

Gelbes Öl, $\text{Sdp}_{0,01}$ 190°, Ausb.: 90 % d. Th. – $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ (311,4). – IR (CHCl_3): 3000, 1620, 1505, 1455, 1445, 1435, 1250, 1140, 1020 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7,15 (m 4H, arom.), 6,80 (m, 3H, arom.), 4,8–4,6 (m, 2H, H-1), 3,85 (s, 6H, OCH_3), 3,73 (s, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CO}-$), 4,1–3,5 (m, 2H, H-3), 3,0–2,5 (m, 2H, H-4). – MS (70 eV): m/e = 311 (36 %, M^+), 178 (19), 173 (26), 160 (53), 151 (100), 145 (34), 142 (21), 132 (16), 131 (18), 117 (21), 115 (10), 107 (21), 91 (13).

2-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (15)

Farblose Kristalle (Petrolether), Schmp. 79°, Ausb.: 80 % d. Th. (Reduktion in Et_2O). $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ (297,4), Ber. C 76,7 H 7,80 N 4,7 Gef. C 76,9 H 8,29 N 4,7. – IR (CHCl_3): 2930, 1505, 1460, 1250, 1020 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7,10 (m, 4H, arom.), 6,80 (m, 3H, arom.), 3,87 (s, 6H, OCH_3), 3,73 (s, 2H, H-1), 2,88 (s, 4H, H-3, H-4), 2,82 (s, 4H, $-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Ar}$). – MS (70 eV): m/e = 297 (0,7 %, M^+), 146 (100), 117 (9), 42 (8).

2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1-[4-(1-piperidino)-1-piperidyl]-ethanon

Farblose Kristalle (Ligroin), Schmp. 83°, Ausb.: 70 % d. Th. – $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$ (346,5), Ber. C 69,3 H 8,73 N 8,1 Gef. C 69,0 H 8,55 N 8,0. – IR (KBr): 2930, 2840, 2790, 1625, 1500, 1430, 1260, 1220, 1145, 1010, 770 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 6,77 (m, 3H, arom.), 3,85 (s, 6H, OCH_3), 3,67 (s, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CO}-$), 4,9–4,3 (m, 1H, H-2), 4,3–3,6 (m, 1H), 3,3–2,1 (m, 7H), 2,0–1,0 (m, 10H). – MS (70 eV): m/e = 346 (13 %, M^+), 178 (32), 167 (17), 151 (23), 124 (100), 111 (10), 84 (15).

1-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-4-piperidinopiperidin (17)

Farblose Kristalle (Petrolether), Schmp. 82°, Ausb.: 80 % d. Th. (Reduktion in Et_2O). $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$ (332,5), Ber. C 72,3 H 9,70 N 8,4 Gef. C 72,0 H 9,64 N 8,5. – IR (KBr): 2920, 1575, 1500, 1455, 1440, 1250, 1220, 1130, 1020 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 6,77 (m, 3H, arom.), 3,85 (s, 6H, OCH_3), 3,3–2,0 (m, 13H), 1,9–1,3 (m, 10H). – MS (70 eV): m/e = 332 (0,5 %, M^+), 181 (100), 165 (24), 151 (50), 138 (26), 135 (14), 124 (44), 121 (15), 110 (29), 98 (62), 96 (62), 91 (12), 70 (50), 56 (15), 55 (23), 42 (31), 41 (12).

2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1-piperidyl-ethanon

Farbloses Öl, $\text{Sdp}_{0,01}$ 160°, Ausb.: 80 % d. Th. – $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ (263,3). – IR (CHCl_3): 3000, 2940, 2860, 1615, 1505, 1455, 1435, 1250, 1130, 1015 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 6,78 (m, 3H, arom.), 3,85 (s, 6H, OCH_3), 3,65 (s, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CO}-$), 4,0–3,2 (m, 4H, H-2, H-6), 1,8–1,1 (m, 6H). – MS (70 eV): m/e = 263 (74 %, M^+), 151 (90), 112 (100), 107 (16), 69 (50), 41 (14).

1-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-piperidin

Farblose Flüssigkeit, $\text{Sdp}_{0,01}$ 130°, Schmp. 5°, Ausb.: 85 % d. Th. – $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ (249,3). – IR (CHCl_3): 2935, 1600, 1585, 1505, 1450, 1250, 1145, 1130, 1020 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 6,74 (m, 3H, arom.), 3,83 (s, 6H, OCH_3), 3,2–2,2 (m, 8H), 1,9–1,2 (m, 6H). – MS (70 eV): m/e = 249 (0,7 %, M^+), 98 (100), 42 (5), 41 (6).

1-(3,4-Dimethoxyphenylacetyl)-4-phenyl-piperidin-4-carbonitril

Farblose Kristalle EtOH, Schmp. 114°, Ausb.: 80 % d. Th. – $C_{22}H_{24}N_2O_3$ (364,4) Ber. C 72,5 H 6,64 N 7,7 Gef. C 72,1 H 6,65 N 7,6. – IR (KBr): 2925, 2220, 1630, 1500, 1460, 1440, 1410, 1255, 1220, 1150, 1025, 1005, 860, 780, 750, 690 cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,38 (m, 5H, arom.), 6,85 (m, 3H, arom.), 5,2–4,5 (m, 1H, H-2), 4,5–3,7 (m, 1H, H-6), 3,84 (s, 6H, OCH_3), 3,63 (s, 2H, $-CH_2-CO-$), 3,6–2,7 (m, 2H), 2,4–1,2 (m, 4H). – MS (70 eV): m/e = 364 (25 %, M^+), 213 (14), 186 (13), 151 (100), 107 (10), 58 (40).

2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1-(4-acetyl-4-phenyl-1-piperidyl)-ethanon

Farblose Kristalle (EtOH/Et₂O), Schmp. 102°, Ausb.: 85 % d. Th. – $C_{23}H_{27}NO_4$ (381,5), Ber. C 72,4 H 7,13 N 3,7 Gef. C 72,6 H 7,26 N 3,7. – IR (KBr): 2925, 2860, 2830, 1685, 1625, 1500, 1430, 1400, 1245, 1225, 1145, 1020, 875 cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,33 (m, 5H, arom.), 6,82 (m, 3H, arom.), 4,5–3,8 (m, 2H, H-2, H-6), 3,86 (s, 6H, OCH_3), 3,68 (s, 2H, $-CH_2-CO-$), 3,8–3,0 (m, 2H), 1,85 (s, 3H, $-CO-CH_3$), 2,7–1,5 (m, 4H). – MS (70 eV): m/e = 381 (33 %, M^+), 339 (13), 338 (12), 230 (22), 188 (10), 187 (15), 178 (15), 160 (17), 151 (100), 107 (18), 91 (18), 77 (10), 56 (13), 43 (56), 42 (22).

1-[1-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-4-phenyl-4-piperidinyl]-ethanol (23)

Farblose Kristalle (Et₂O), Schmp. 116°, Ausb.: 80 % d. Th. – $C_{23}H_{31}NO_3$ (369,5) Ber. C 74,8 H 8,46 N 3,8 Gef. C 74,6 H 8,79 N 3,9. – IR ($CHCl_3$): 2930, 1585, 1505, 1455, 1250, 1130, 1020 cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,33 (m, 5H, arom.), 6,72 (m, 3H, arom.), 3,82 (s, 6H, OCH_3), 3,68 (q, 1H, J = 6 Hz, $-CH-OH-CH_3$), 3,0–1,8 (m, 12H), 1,57 (s, 1H, austauschbar, OH), 0,94 (d, 3H, J = 6 Hz, $-CHOH-CH_3$). – MS (70 eV): m/e = 369 (0,3 %, M^+), 218 (100), 151 (14), 92 (10), 45 (16), 42 (14).

4-Aminomethyl-1-(3,4-dimethoxyphenethyl)-4-phenylpiperidin

Farblose Kristalle (Et₂O/Petrolether), Schmp. 82°, Ausb.: 50 % d. Th. – $C_{22}H_{30}N_2O_2$ (354,5) Ber. C 74,5 H 8,53 N 7,9 Gef. C 74,3 H 8,54 N 8,0. – IR (KBr): 3600–3200 (breit), 2935, 1580, 1500, 1460, 1430, 1250, 1230, 1140, 1020, 810, 790, 755, 700 cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,32 (m, 5H, arom.), 6,73 (m, 3H, arom.), 3,85 (s, 6H, OCH_3), 2,78 (s, 2H, $-CH_2-NH_2$), 3,0–1,6 (m, 12H), 1,07 (s(breit) 2H, austauschbar, $-CH_2-NH_2$). – MS (70 eV): m/e = 354 (0,3 %, M^+), 204 (17), 203 (100), 186 (55), 174 (15), 172 (12), 161 (20), 158 (10), 151 (14), 129 (9), 103 (10), 91 (18), 70 (12), 42 (31).

Darstellung der Prüfsubstanzen 3, 4, 7, 8, 10, 11, 12, 14, 16, 18, 19 und 20

In 100 ml trockenem CH_2Cl_2 werden 10 mmol 3,4-Dimethoxyphenethylamin-Derivat gelöst und auf –5° abgekühlt. Unter kräftigem Rühren werden 20 mol Bortribromid dazugetropt. Danach läßt man bei Raumtemp. 3 h rühren und destilliert das Lösungsmittel i. Vak. ab. Zur Darstellung der Hydroxyverbindungen **3**, **7** und **10** wird der Rückstand aus MeOH/Ethylacetat umkristallisiert. Man erhält die Hydrobromide als farblose Pulver.

Zur Darstellung der Diacetoxyverbindungen versetzt man den Rückstand mit 10 ml Acetanhydrid. Nach 20 h wird der entstandene Kristallbrei mit Benzol gewaschen, in $CHCl_3$ aufgenommen, mit gesättigter $NaHCO_3$ -Lösung ausgeschüttelt und mit Wasser nachgewaschen. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und der Rückstand mehrmals mit Petrolether ausgekocht. Nach dem Abkühlen scheiden sich aus der Petroletherlösung die Kristalle der gesuchten Verbindung ab.

4-[2-(4-Phenyl-1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl)-ethyl]-benzol-1,2-diol⁽³⁾ (3)

Farblose Kristalle, Schmp. 262°, Ausb.: 70 % d. Th. – $C_{19}H_{21}NO_2 \cdot HBr$ (376,3) Ber. C 60,0 H 5,85 N 3,7 Gef. C 59,2 H 5,90 N 3,5. – IR (KBr): 3500–3100, 2920, 2675, 2590, 1590, 1505, 1435, 1335, 1275, 1175, 1110, 745 cm^{-1} . – 1H -NMR [D_6]DMSO: δ (ppm) = 7,5–7,2 (m, 5H, arom.), 6,9–6,5 (m, 4H, arom. + H-3), 4,2–2,7 (m, 10H). – MS (70 eV): m/e = 295 (5 %, M^+), 172 (100), 143 (11), 128 (9), 123 (7), 115 (9), 91 (11), 82 (10), 80 (10).

4-[2-(4-Phenyl-1,2,5,6-tetrahydro-1-pyridyl)-ethyl]-o-phenylendiacetat⁽³⁾ (4)

Farblose Kristalle (Hexan), Schmp. 81°, Ausb.: 55 % d. Th. aus 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1-(4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-1-yl)-ethanon. – $C_{23}H_{25}NO_4$ (379,4) Ber. C 66,5 H 6,64 N 3,3 Gef. C 66,1 H 6,3 N 3,3. – IR (KBr): 2930, 1760, 1590, 1460, 1440, 1415, 1360, 1250, 1200, 1170, 1110, 1000, 940, 920, 855, 840, 790 cm^{-1} . – 1H -NMR: δ (ppm) = 7,33 (m, 5H, arom.), 7,12 (m, 3H, arom.), 6,08 (m, 1H, H-3), 3,22 (m, 2H, H-2), 2,29 (s, 6H, -O-CO-CH₃), 3,0–2,4 (m, 8H). – MS (70 eV): m/e = 379 (4 %, M^+), 172 (100), 143 (11), 136 (10), 43 (16), 42 (61).

4-[2-(4-Phenyl-1-piperidyl)-ethyl]-benzol-1,2-diol (7)

Farblose Kristalle, Schmp. 210°, Ausb.: 65 % d. Th. – $C_{19}H_{23}NO_2 \cdot HBr$ (378,3) Ber. C 60,3 H 6,35 N 3,7 Gef. C 60,1 H 6,37 N 3,6. – IR (KBr): 3500–3100, 2940, 2740, 1595, 1505, 1280, 1180, 940, 785, 745, 695 cm^{-1} . – 1H -NMR [D_6]DMSO: δ (ppm) = 7,43 (m, 5H, arom.), 6,7 (m, 3H, arom.), 3,8–1,8 (m, 13H). – MS (70 eV): m/e = 297 (0,3 %, M^+), 174 (100), 70 (18).

4-[2-(4-Phenyl-1-piperidyl)-ethyl]-o-phenylendiacetat (8)

Farblose Kristalle (Petrolether), Schmp. 95°, Ausb.: 60 % d. Th. (aus 4a) – $C_{23}H_{27}NO_4$ (381,5) Ber. C 72,4 H 7,13 N 3,7 Gef. C 72,3 H 7,18 N 3,5. – IR (CHCl₃): 2930, 1760, 1590, 1490, 1360, 1250, 1175, 1100, 1000, 890 cm^{-1} . – 1H -NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7,27 (m, 5H, arom.), 7,10 (m, 3H, arom.), 2,27 (s, 6H, -O-CO-CH₃), 3,4–2,1 (m, 9H), 2,1–1,5 (m, 4H). – MS (70 eV): m/e = 381 (0,4 %, M^+), 174 (100), 103 (13), 91 (12), 70 (20), 44 (17), 43 (16), 42 (11).

4-[2-(4-Phenyl-1-piperaziny)-ethyl]-benzol-1,2-diol⁽⁴⁾ (10)

Farbloses Pulver, Schmp. 280°, Ausb.: 60 % d. Th. – $C_{18}H_{22}N_2O_2 \cdot 2HBr$ (460,2) Ber. C 47,0 H 5,22 N 6,1 Gef. C 47,0 H 5,30 N 6,1. – IR (KBr): 3500–3100, 2920, 2700, 1585, 1505, 1275, 1240, 1175, 1110, 805, 755, 690 cm^{-1} . – 1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) = 7,5–6,5 (m, 8H), 4,0–2,7 (m, 12H). – MS (70 eV): m/e = 298 (8 %, M^+), 175 (100), 132 (24), 104 (12), 77 (15), 70 (46).

4-[2-(4-Phenyl-1-piperaziny)-ethyl]-o-phenylendiacetat⁽⁴⁾ (11)

Farblose Kristalle (Petrolether), Schmp. 77°, Ausb.: 60 % d. Th. aus 1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-(4-phenyl-piperazyl)-ethanon. $C_{22}H_{26}N_2O_4$ (382,4) Ber. C 69,1 H 6,85 N 7,3 Gef. C 69,3 H 7,01 N 7,5. – IR (KBr): 2940, 2825, 1760, 1590, 1485, 1365, 1255, 1200, 1165, 1125, 1100, 1000, 885, 755, 690 cm^{-1} . – 1H -NMR (CDCl₃): 7,12 (m, 3H, arom.), 7,5–6,8 (m, 5H, arom.), 3,5–3,1 (m, 4H, H-3, H-5), 3,0–2,5 (m, 8H), 2,29 (s, 6H, -O-CO-CH₃). – MS (70 eV): m/e = 382 (2 %, M^+), 175 (100), 132 (27), 105 (11), 104 (14), 70 (46), 43 (72), 42 (13).

4-[2-(4-Benzyl-1-piperidyl)-ethyl]-o-phenylendiacetat (14)

Farblose Kristalle (Petrolether), Schmp. 63°, Ausb.: 65 % d. Th. (aus **13**). – $C_{24}H_{29}NO_4$ (395,5) Ber. C 72,9 H 7,39 N 3,5 Gef. C 72,5 H 7,59 N 3,5. – IR (CHCl₃): 2920, 1760, 1590, 1360, 1250, 1175, 1100, 1000, 890 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7,22 (m, 5H, -CH₂-C₆H₅), 7,07 (m, 3H, arom.), 3,2–2,4 (m, 8H), 2,27 (s, 6H, -O-CO-CH₃), 2,3–1,0 (m, 7H). – MS (70 eV): m/e = 395 (0,2 %, M⁺), 188 (100), 91 (17).

4-[2-(1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-2-yl)-ethyl]-o-phenylendiacetat (16)

Farblose Kristalle (Petrolether), Schmp. 73°, Ausb.: 60 % d. Th. – $C_{21}H_{23}NO_4$ (353,4), Ber. C 71,4 H 6,56 N 4,0 Gef. C 71,1 H 6,48 N 3,8. – IR (CHCl₃): 2920, 1760, 1490, 1365, 1250, 1175, 1100, 1000, 890 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7,10 (m, 7H, arom.), 3,73 (s, 2H, H-1), 2,85 (s, 8H, H-2, H-3, -N-CH₂-CH₂-Ar), 2,27 (s, 6H, -O-CO-CH₃). – MS (70 eV): m/e = 353 (0,2 %, M⁺), 146 (100).

4-[2-(4-Piperidino-1-piperidyl)-ethyl]-o-phenylendiacetat (18)

Farblose Kristalle (Petrolether), Schmp. 79°, Ausb.: 60 % d. Th. (aus **17**). – $C_{22}H_{32}N_2O_4$ (388,5) Ber. C 68,0 H 8,30 N 7,2 Gef. C 67,9 H 8,25 N 7,2. – IR (KBr): 2920, 1760, 1490, 1360, 1250, 1210, 1100, 1000, 890 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7,06 (m, 3H, arom.), 3,4–2,0 (m, 13H), 2,27 (s, 6H, -O-CO-CH₃), 2,0–1,2 (m, 10H). – MS (70 eV): m/e = 388 (12 %, M⁺), 303 (24), 181 (100), 179 (10), 165 (15), 138 (28), 137 (26), 124 (81), 123 (13), 110 (19), 98 (74), 96 (98), 84 (19), 70 (87), 58 (17), 55 (24), 44 (17), 43 (43), 42 (46).

4-[2-(Piperidin-1-yl)-ethyl]-o-phenylendiacetat (19)

Farblose Kristalle (Petrolether), Schmp. 55°, Ausb.: 65 % d. Th. Aus 1-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-piperidin. – $C_{17}H_{23}NO_4$ (305,4), Ber. N 4,6 Gef. N 4,7. – IR (CHCl₃): 2935, 1710, 1490, 1360, 1250, 1170, 1100, 1000, 890 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7,05 (m, 3H, arom.), 2,27 (s, 6H, -O-CO-CH₃), 3,0–2,2 (m, 8H), 1,9–1,2 (m, 6H). – MS (70 eV): m/e = 305 (0,4 %, M⁺), 98 (100), 43 (30), 42 (11).

1-(3,4-Diacetoxyphenethyl)-4-phenyl-piperidin-4-carbonitril (20)

Farblose Kristalle (Hydrochlorid, MeCOMe/Et₂O), Schmp. 219°, Ausb.: 45 % d. Th., aus 1-(3,4-Dimethoxyphenylacetyl)-4-phenyl-piperidin-4-carbonitril. – $C_{24}H_{26}N_2O_4 \cdot HCl$ (443,0), Ber. C 65,1 H 6,14 N 6,3 Gef. C 64,9 H 6,08 N 6,3. – IR (KBr): 3600–3400, 2800–2200, 1755, 1490, 1360, 1250, 1200, 1170, 1100, 1000, 880, 750, 690 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7,6–7,2 (m, 5H, arom.), 7,08 (m, 3H, arom.), 2,77 (s, 4H, -N-CH₂-CH₂-Ar), 2,27 (s, 6H, -O-CO-CH₃), 3,3–2,5 (m, 4H), 2,5–1,9 (m, 4H). – MS (70 eV): m/e = 406 (8 %, M⁺), 189 (100), 137 (12), 131 (14), 123 (12), 115 (24), 103 (17), 95 (14), 91 (45), 77 (10), 69 (14), 56 (14), 44 (14), 43 (50), 42 (56).

N-[[1-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-4-phenyl-4-piperidyl]-methyl]-acetamid (21)

3,26 g (9 mmol) 4-Aminomethyl-1-(3,4-dimethoxyphenethyl)-4-phenylpiperidin werden zu 5 ml einer gesättigten Lösung von AcONa in Wasser getropft, mit Eis gekühlt und gerührt. Dazu werden 2 ml Ac₂O getropft und 10 h bei Raumtemp. gerührt. Dann wird mit Et₂O mehrmals extrahiert, die Etherauszüge mit NaHCO₃-Lösung gewaschen, getrocknet und i.Vak. das Lösungsmittel abdestilliert. Der ölige Rückstand wird in Benzol aufgenommen und mit Petrolether bis zur beginnenden

Trübung versetzt. In der Kälte kristallisiert **21** aus. Farblose Kristalle (Benzol/Petrolether), Schmp. 130°, Ausb.: 50 % d. Th. – $C_{24}H_{32}N_2O_3$ (396,5), Ber. C 72,7 H 8,13 N 7,1 Gef. C 72,4 H 8,1 N 7,0. – IR (KBr): 3320, 2920, 1635, 1530, 1500, 1250, 1140, 1015, 755, 700, 690 cm^{-1} . – 1H -NMR($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,32 (m, 5H, arom.), 6,72 (m, 3H, arom.), 5,06 (s, breit, 1H, austauschb. NH), 3,83 (s, 6H, OCH_3), 3,47 (d, 2H, J = 6 Hz, $-CH_2-NH$), 3,0–1,8 (m, 12H), 1,85 (s, 3H, $-CO-CH_3$). MS (70 eV): m/e = 396 (0,5 %, M^+), 245(100), 186(16), 172(14), 165(15), 158(13), 151(41), 129(10), 91(13), 72(13), 43(10).

1-[1-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-4-phenyl-4-piperidyl]-ethanon (**22**)

2,0 g (10 mmol) 1-(4-Phenyl-4-piperidyl)-ethanon werden mit 2,0 g (10 mmol) 3,4-Dimethoxyphenethylchlorid 12 h im Ölbad bei 100° unter Rühren erhitzt. Anschließend wird noch warm in EtOH gelöst. Nach dem Abkühlen fallen glänzende Kristalle des Hydrochlorides von **22** aus. Farblose Kristalle (EtOH), Schmp. 267°, Ausb.: 90 % d. Th. – $C_{23}H_{29}NO_3 \cdot HCl$ (404,0), Ber. C 68,4 H 7,49 N 3,5 Gef. C 68,4 H 7,48 N 3,4. – IR (KBr): 3600–3200, 2920, 2700–2300, 1690, 1500, 1450, 1430, 1250, 1225, 1130, 1010, 750, 690 cm^{-1} . – 1H -NMR($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,32 (m, 5H, arom.), 6,78 (m, 3H, arom.), 3,87 (s, 6H, OCH_3), 3,1–2,0 (m, 12H), 1,94 (s, 3H, $-CO-CH_3$). – MS (70 eV): m/e = 367 (0,2 %, M^+), 216(100), 42(13).

1-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-3-phenyl-piperidin-2,6-dion

7,6 g (40 mmol) 3-Phenylglutarsäureanhydrid werden in 200 ml Xylol suspendiert und 7,2 g (40 mmol) Homoveratrylamin hinzugefügt. Anschließend wird 20 h am Rückfluß erhitzt, das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und das zurückbleibende braune Öl 2 h auf 200° im Ölbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit $CHCl_3$ aufgenommen, mit 10proz. NaOH ausgeschüttelt, mit 10proz. HCl angesäuert und das $CHCl_3$ abgetrennt. Nach dem Trocknen über Na_2SO_4 wird das $CHCl_3$ i. Vak. abdestilliert und der Rückstand aus EtOH kristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 144°, Ausb.: 80 % d. Th. – $C_{21}H_{23}NO_4$ (353,4) Ber. C 71,4 H 6,56 N 4,0 Gef. C 70,8 H 6,55 N 3,8. – IR (KBr): 3550–3450, 3010, 2960, 1710, 1660, 1505, 1335, 1250, 1225, 1140, 1020 cm^{-1} . – 1H -NMR($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,5–7,0 (m, 5H, arom.), 6,85 (m, 3H, arom.), 3,90 (s, 6H, OCH_3), 4,4–3,6 (m, 3H), 3,1–2,5 (m, 4H), 2,4–1,9 (m, 2H). MS (70 eV): m/e = 353 (17 %, M^+), 164(100), 151(18), 149(13).

1-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-3-phenyl-piperidin

Aus 1-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-3-phenyl-piperidin-2,6-dion durch Reduktion in THF mit 8fachem Überschuß an $LiAlH_4$. Farblose Kristalle (Hydrochlorid aus EtOH/ Et_2O), Schmp. 176°, Ausb.: 70 % d. Th. – $C_{21}H_{27}NO_2$ (361,9) Ber. C 69,7 H 7,80 N 3,9 Gef. C 69,4 H 7,86 N 3,7. – IR (KBr): 3550–3300, 2930, 2520, 1585, 1505, 1440, 1255, 1230, 1150, 1130, 1020, 740, 690 cm^{-1} . – 1H -NMR($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,28 (m, 5H, arom.), 6,78 (m, 3H, arom.), 3,87 (s, 6H, OCH_3), 3,3–1,2 (m, 13H). – MS (70 eV): m/e = 325 (0,7 %, M^+), 174(100), 151(11), 91(17).

4-[2-(3-Phenyl-1-piperidyl)-ethyl]-o-phenylendiacetat (**12**)

Nach der allg. Vorschrift aus 1-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-3-phenyl-piperidin. Farblose Kristalle (Hydrochlorid aus $MeCOMe$), Schmp. 133°, Ausb.: 60 % d. Th. – $C_{23}H_{27}NO_4 \cdot HCl$ (417,9). – IR (KBr): 3550–3300, 2910, 2655, 2530, 1760, 1590, 1435, 1415, 1360, 1250, 1200, 1100, 1000, 890, 750, 690 cm^{-1} . – 1H -NMR($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,26 (m, 5H, arom.), 7,06 (m, 3H, arom.), 3,4–2,5 (m, 8H), 2,27 (s, 6H, OCH_3), 2,2–1,5 (m, 5H). – MS (70 eV): m/e = 381(0,2 %, M^+), 174(100), 172(9), 91(19), 44(14), 43(15).

Literatur

** Auszug aus der Dissertation D. Fredrich, Berlin 1976.

- 1 K. Rehse, H. Schulte-Sienbeck, R. Schmiechen und R. Horowski, Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 11 (1978).
- 2 Dissertation G. Piesker, FU Berlin 1977.
- 3 Engl.-Pat. 836 753 (Lilly); C.A. 54, 24812c.
- 4 J. Mills, G. Valley, US-Pat. 2.927.924 (Lilly); C.A. 54, 14280c.
- 5 J.H. Paden und H. Adkins, J. Am. Chem. Soc. 58, 2487 (1936).
- 6 J. Gootjes, A.B.H. Funcke und W.T. Nauta, Arzneim.Forsch. 17, 1145 (1967).
- 7 M. Julia, B. Millet und J. Bagot, Bull. Soc. Chim. Fr. 1968, 987.

[Ph 45]

Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 681–688 (1979)

Europelargon A, ein neues Sesquiterpenketon aus dem ätherischen Öl von *Asarum europaeum* L.

Hellmut Jork* und Wolfgang E. Biering

Fachbereich Analytische und Biologische Chemie der Universität des Saarlandes, Im Stadtwald, 6600 Saarbrücken 11

Eingegangen am 16. Oktober 1978

Bei der phytochemischen Untersuchung des ätherischen Haselwurzöles wurde erstmals ein C_{15} -Keton isoliert. Die Strukturaufklärung ergab, daß es sich um das bicyclische Europelargon A (**1**) handelte, dessen physikalisch-chemische und spektrale Daten zusammengestellt werden.

Europelargon A, a new Sesquiterpene Ketone from the Essential Oil of *Asarum Europaeum* L.

Europelargon A (**1**) is a C_{15} -ketone isolated from the volatile oil of *Asarum europaeum* L. It is the first time this substance has been found in the rhizome oils. Data characterizing its structure are reported.

1. Einleitung

Die intensive Bearbeitung der europäischen Haselwurz hatte gezeigt, daß es 4 Chemische Rassen gibt¹⁾, von denen 3 als Hauptkomponenten Phenylpropan-Derivate enthalten^{2,3}, während die vierte als Eudesmol-Rasse anzusprechen ist^{4,5}. Aus dem