

schüttelt mit H₂O aus. Aus der organischen Phase wird so an SiO₂ durch Elution mit Et₂O erst **5**, dann **6** isoliert. Analyt. Daten: **5**²⁾, **6**³⁾.

Literatur

- 1 8. Mitt.: G. Dannhardt und L. Steindl, Arch. Pharm. (Weinheim) 319, 354 (1986).
- 2 1. Mitt.: G. Dannhardt und R. Obergrusberger, Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 896 (1979).
- 3 S. M. Bartok und A. Molnar in S. Patai, The Chemistry of Functional Groups, Suppl. E, S. 721 ff, John Wiley & Sons, New York 1980.
- 4 E. J. Corey und G. Schmidt, Tetrahedron Lett. 1979, 399.
- 5 6. Mitt.: G. Dannhardt und L. Steindl, Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 661 (1985).
- 6 K. W. Boltze, O. Brendler, H. Jacobi, W. Opitz, S. Raddatz, P. R. Seidel und D. Vollbrecht, Arzneim. Forsch. 30, 1314 (1980).

[Ph 82]

Arch. Pharm. (Weinheim) 319, 505–515 (1986)

Antiaggregatorische und Anticoagulante Eigenschaften von Oligoaminen⁺, 1. Mitt.

4-Piperidinylmethanamine

Klaus Rehse* und Ulrich Werner**

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Str. 2+4, 1000 Berlin 33
Eingegangen am 9. Mai 1985

Geeignet in 1-Stellung aralkylierte 4-Aminomethyl-4-phenyl-piperidine hemmen *in vitro* die durch Collagen induzierte Thrombocytenaggregation in Konzentrationen von einigen µmol/l (**10**: IC₅₀ = 5,5 · 10⁻⁶ M). In höheren Konzentrationen wird auch die durch Thromboplastin ausgelöste Fibrinbildung behindert (**10**: 25 % der Norm bei 1 · 10⁻⁴ M). Der Arachidonsäuremetabolismus von Thrombocyten wird nicht beeinflusst.

Platelet Aggregation Inhibiting and Anticoagulant Effects of oligoamines⁺, I: N-(4-Piperidinyl)methanamines

In concentrations of some µmol/l, 4-aminomethyl-4-phenylpiperidines suitably aralkylated at position 1 inhibit the platelet aggregation induced by collagen. The most potent compound **10** shows

* Herrn Prof. Dr. F. Eiden zum 60. Geburtstag herzlich gewidmet.

an IC_{50} of $5,5 \cdot 10^{-6}$ mol/l. The metabolism of arachidonic acid in platelets remains unchanged. At a concentration of 10^{-4} mol/l **10** also depresses the fibrin formation induced by thromboplastin to 25 percent of normal.

Vor einigen Jahren haben wir über die neuropsychotrope Aktivität dopaminanaloger 4-Phenylpiperidine berichtet¹⁾. Im Zusammenhang mit der bereits damals diskutierten Existenz monoaminerger Rezeptoren auf Thrombocyten hatten wir einige dieser Substanzen auch hinsichtlich ihrer Fähigkeiten untersucht, die durch Collagen induzierte Thrombocytenaggregation zu beeinflussen. Dabei fiel auf, daß eine als Zwischenprodukt angefallene Verbindung **1** die Aggregation im Gegensatz zu zahlreichen Strukturanaloga schon in einer Konzentration von $6 \cdot 10^{-5}$ M zu hemmen vermochte und zumindest andeutungsweise auch die Fibrinbildung (Quick-Test) beeinflusste. Der auffälligste Strukturunterschied zu ähnlichen, jedoch wirkungslosen Verbindungen bestand in der Anwesenheit einer zweiten Stickstofffunktion im Molekül. Da keinerlei strukturelle Ähnlichkeiten zu bereits bekannten Hemmstoffen der Thrombocytenaggregation vorhanden waren, haben wir die Strukturvariabilität der aufgefundenen Effekte sehr ausführlich untersucht und wollen darüber in einer Reihe von Mitt. berichten.

In der Reihe der 4-Aminomethylpiperidine haben wir zunächst die zur Strukturoptimierung üblichen Verfahren der Homologisierung sowie der Substituentenvariation in Anlehnung an das Topliss-Modell durchgeführt (**1–14**). Ferner wurde die primäre Aminogruppe in eine sekundäre (**15–19**) oder tertiäre Funktion (**20, 21**) umgewandelt. Die Synthesewege sind in Abb. 1 skizziert. Die mit **1–21** erhaltenen Testergebnisse sind in Tab. 1 zusammengefaßt. Man erkennt zunächst aus dem Vergleich von **2** mit **1**, daß die Einführung einer dritten Methoxygruppe den antiaggregatorischen Effekt verstärkt. Der Vergleich mit **4** macht jedoch deutlich, daß die Wirkung gegenüber dem unsubstituierten Aromaten kaum besser ist.

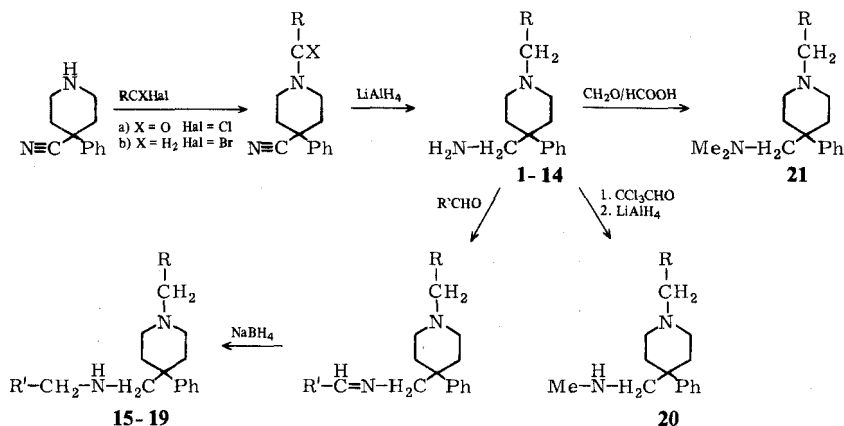
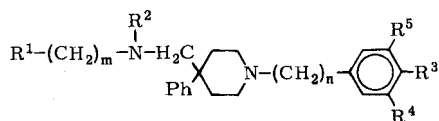


Abb. 1: Syntheschema von **1–21** (vgl. Tab. 1)

**Tab. 1:** Antiaggregatorische und anticoagulante Eigenschaften von 4-Aminomethylpiperidinen

Subst. Nr.	m	n	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	IC ₅₀ x10 ⁵ [mol/l]	Quick Δt [sec] bei 4 · 10 ⁻⁴ mol/l
1	0	2	H	H	OMe	OMe	H	6	1,4
2	0	2	H	H	OMe	OMe	OMe	2,3	—
3	0	1	H	H	H	H	H	3,3	2,2
4	0	2	H	H	H	H	H	3	2,7
5	0	3	H	H	H	H	H	3,8	2,8
6	0	4	H	H	H	H	H	0,75	6,5
7	0	5	H	H	H	H	H	0,92	11
8	0	6	H	H	H	H	H	1,5	16
9	0	1	H	H	Cl	H	H	3,6	3
10	0	2	H	H	Cl	H	H	0,55	12
11	0	3	H	H	Cl	H	H	1	11
12	0	4	H	H	Cl	H	H	0,95	10
13	0	5	H	H	Cl	H	H	0,75	20
14	0	6	H	H	Cl	H	H	0,88	24
15	1	2	4-chlor-phenyl	H	Cl	H	H	35	—
16	1	2	2-naphthyl	H	Cl	H	H	35	—
17	1	2	2-fluorenyl	H	Cl	H	H	56	—
18	2	2	4-chlor-phenyl	H	Cl	H	H	14	—
19	5	2	phenyl	H	Cl	H	H	17,5	—
20	1	2	H	H	Cl	H	H	0,82	9
21	1	2	H	Me	Cl	H	H	2	3,2

Verändert man den Abstand zwischen Aromat und Piperidinstickstoff, so findet man bei **6** mit vier Methylengruppen ein Wirkungsoptimum. Der Vergleich mit der Serie **9–14**, bei der das Wirkungsoptimum bereits bei zwei Methylengruppen erreicht wird, legt jedoch nahe, daß es weniger auf die Kettenlänge als vielmehr auf deren Lipophilie ankommt. Zur Erzielung anticoagulanter Effekte müssen die Verbindungen **3–14** stets mindestens eine Größenordnung stärker konzentriert sein. Beide Wirkungen laufen nicht völlig parallel. Das Wirkungsmaximum wird bei den jeweils lipophilsten Verbindungen **8**

bzw. **14** erreicht. Zur Einschätzung der Quick-Werte sei angemerkt, daß eine Verlängerung um 7 sec einer Absenkung auf 25 %, einer Verlängerung um 14 sec einer Absenkung auf 15 % der Norm entspricht. Dieser für therapeutische Zwecke erforderliche Bereich wird für **14** bei einer Konzentration von $1 \cdot 10^{-4}$ M erreicht. Die Methylierung der Aminomethylgruppe von **10** führt zu einem geringfügig schwächeren sekundären Amin **20** bzw. zu einem schon deutlich schwächeren tertiären Amin **21**. Die Einführung sterisch anspruchsvoller Reste in dieser Position führt praktisch zum Wirkungsverlust (**15–19**). Um den Mechanismus der Aggregationshemmung zu charakterisieren wurde der Einfluß von **10** auf den Arachidonsäuremetabolismus von gewaschenen Thrombocyten mit ^{14}C -Arachidon mit der Methode von Bailey et al. untersucht²⁾. Es wurde festgestellt, daß die Bildung von HETE, HHT und Thromboxan nicht beeinflusst wird.

Experimenteller Teil

Zur Darstellung der Amine **1–14** wurde käufliches 4-Phenyl-4-cyanopiperidin je nach Verfügbarkeit des Reaktionspartners in Anlehnung an bereits beschriebene Methoden¹⁾ mit dem geeigneten Alkylhalogenid (für **1**, **6**, **7**, **8** und **9**) bzw. Säurechlorid umgesetzt. Anschließend wurde mit LiAlH_4 in ether. Lösung oder Suspension oder durch Extraktion aus einer Soxhlet-Hülse (für **2**, **3** und **10**), resp. in THF (für **6**, **7**, **8** und **9**) zum gewünschten Diamin umgesetzt. Die analyt. Daten von **1** wurden bereits mitgeteilt¹⁾. Die Ionisierungsenergie betrug bei allen MS 70 eV. Alle NMR-Spektren sind Protonenresonanzspektren und wurden, wenn nicht anders angegeben, bei 250 MHz aufgenommen.

1-(4-Cyano-4-phenylpiperidin-1-yl)-phenylmethanon: Farblose Kristalle (Ether/Petrolether), Schmp. 108° , Ausb. 80 % d. Th. – $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ (290,4) Ber. C 78,6 H 6,24 N 9,6 Gef. C 78,5 H 6,18 N 9,5. – IR (KBr): 3060, 2230, 1630, 1600, 1445, 1430, 1285, 1000, 935, 760, 705, 695 cm^{-1} . – NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 7,45 (m, 10H, arom.), 4,94 (bs, 1H, H-2e oder 6e), 3,96 (bs, 1H, H-2e od. 6e), 3,56 (bs, 1H, H-2a od. 6a), 3,32 (bs, 1H, H-2a od. 6a), 2,10 (bs, 4H, H-3e, 5e, 3a, 5a). – MS (120°): m/z = 290 (82 %, M^+), 289 (30), 160 (30), 106 (51), 105 (100), 91 (25), 78 (28), 77 (100), 56 (48), 51 (76), 50 (20), 42 (55).

1-(4-Cyano-4-phenylpiperidin-1-yl)-2-phenyl-1-ethanon: Farblose Kristalle (Ether), Schmp. 118° , Ausb. 70 % d. Th. – $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$ (304,4) Ber. C 78,9 H 6,62 N 9,3 Gef. C 78,7 H 6,85 N 9,1. – IR (KBr): 2230, 1635, 1600, 1580, 1495, 1450, 1425, 760, 730, 700 cm^{-1} . – NMR (CDCl_3): Rotamerie, δ (ppm) = 7,36 (m, 10H, arom.), 4,87 (ddd, $J = 13,5/4/4\text{ Hz}$, H-2e od. 6e), 4,01 (ddd, $J = 13,5/4/4\text{ Hz}$, H-2e od. 6e), 3,80 (s, 2H, COCH_2), 3,46 (ddd, $J = 13,5/13,5/2,4\text{ Hz}$, H-2a od. 6a), 3,04 (ddd, $J = 13,5/13,5/2,4\text{ Hz}$, H-2a od. 6a), 2,12 (ddd, $J = 13,5/4/2,4\text{ Hz}$ H-3e od. 5e), 1,96 (ddd, $J = 13,5/4/2,4\text{ Hz}$, H-3e od. 5e), 1,90 (ddd, $J = 13,5/13,5/4\text{ Hz}$, H-3a od. 5a), 1,53 (ddd, $J = 13,5/13,5/4\text{ Hz}$, H-3a od. 5a). – MS (60°): m/z = 304 (23 %, M^+), 213 (100), 143 (21), 91 (76), 65 (21), 58 (39), 57 (45), 42 (20).

1-(4-Cyano-4-phenylpiperidin-1-yl)-3-phenyl-1-propanon: Farblose Kristalle (Ethanol), Schmp. 135° , Ausb. 80 % d. Th. – $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ (318,4) Ber. C 79,2 H 6,97 N 8,8 Gef. C 79,1 H 6,98 N 8,5. – IR (KBr): 2230, 1655, 1600, 1490, 1440, 1010, 760 cm^{-1} . – NMR (CDCl_3): Rotamerie, δ (ppm) = 7,31 (m, 10H, arom.), 4,87 (ddd, $J_{\text{gem}} = 14\text{ Hz}$, H-2e od. 6e), 3,92 (ddd, $J_{\text{gem}} = 14\text{ Hz}$, H-2e od. 6e), 3,44 (ddd, $J_{\text{gem}} = J_{\text{aa}} = 13,5\text{ Hz}$, H-2a od. 6a), 3,0 (m, 3H, H-2a od. 6a, CH_2H), 2,69 (m, 2H, CH_2CO), 2,08 (2x ddd, 2H, H-3e u. 5e), 1,86 (ddd, $J = 13/13/4\text{ Hz}$, H-3a od. 5a), 1,60 (ddd, $J = 13/13/4\text{ Hz}$, H-3a od. 5a). – MS (120°): m/z = 318 (65 %, M^+), 186 (78), 105 (50), 91 (79), 58 (100), 57 (37), 43 (20), 42 (20).

1-(4-Cyano-4-phenylpiperidin-1-yl)-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1-ethanon: Farblose Kristalle (Ethanol), Schmp. 136°, Ausb. 85 % d. Th. – $C_{23}H_{26}N_2O_4$ (394,5) Ber. C 70,0 H 6,64 N 7,1 Gef. 70,1 H 6,74 N 7,0. – IR (KBr): 2930, 2230, 1630, 1590, 1505, 1450, 1330, 1245, 1235, 1125, 1010, 760, 695 cm^{-1} . – NMR ($CDCl_3$): Rotamerie, δ (ppm) = 7,36 (m, 5H, 4-Phenyl), 6,49 (s, 2H, arom.), 4,87 (ddd, Jgem = 14 Hz, H-2e od. 6e), 4,04 (ddd, Jgem = 14 Hz, H-2e od. 6e), 3,83 (s, 6H, -OCH₃ am C-3 u. C-5), 3,80 (s, 3H, -OCH₃ am C-4), 3,73 (2H, CH₂Ph), 3,5 (ddd, J = 13,5/13,5/2,5 Hz, H-2a od. 6a), 3,05 (ddd, J = 13,5/13,5/2,5 Hz, H-2a od. 6a), 2,15 (ddd, Jgem = 13,5 Hz, H-3e od. 5e), 2,02 (ddd, Jgem = 13,5 Hz, H-3e od. 5e), 1,91 (ddd, J = 13,5/13,5/4 Hz, H-3a od. 5a), 1,64 (ddd, J = 13,5/13,5/4 Hz, H-3a od. 5a). – MS (140°): m/z = 394 (47 %, M⁺), 181 (100), 57 (20).

1-(4-Cyano-4-phenylpiperidin-1-yl)-2-(4-chlorphenyl)-1-ethanon: Farblose Kristalle (Ethanol/H₂O), Schmp. 130°, Ausb. 80 % d. Th. – $C_{20}H_{19}ClN_2O$ (338,8) Ber. C 70,9 H 5,65 N 8,3 Gef. C 71,0 H 5,58 N 8,2. – IR (KBr): 2930, 2225, 1645, 1635, 1600, 1490, 1230, 1015, 760, 700 cm^{-1} . – NMR ($CDCl_3$): Rotamerie, δ (ppm) = 7,45 (m, 5H, 4-Phenyl), 7,34 u. 7,22 (je "d", je 2H, C₆H₄-Cl, AA'BB'-System), 4,85 (ddd, J = 14/4/4 Hz, H2e od. 6e), 4,00 (ddd, J = 14/4/4 Hz, H2e od. 6e), 3,75 (s, 2H, COCH₂), 3,5 (ddd, J = 13,5/13,5/2,5 Hz, H2a od. 6a), 3,05 (ddd, J = 13,5/13,5/2,5 Hz, H2a od. 6a), 2,15 (ddd, J = 13,5/4/2,5 Hz, H3e od. 5e), 2,05 (ddd, J = 13,5/4/2,5 Hz, H3e od. 5e), 1,91 (ddd, J = 13,5/13,5/4 Hz, H3a od. 5a), 1,65 (ddd, J = 13,5/13,5/4 Hz, H3a od. 5a). – MS (80°): m/z = 338 (5 %, M⁺), 213 (76), 186 (27), 170 (33), 127 (39), 125 (100), 91 (32), 89 (34), 58 (55), 57 (51), 43 (54).

1-(4-Cyano-4-phenylpiperidin-1-yl)-3-(4-chlorphenyl)-1-propanon: Farblose Kristalle (Ethanol), Schmp. 135°, Ausb. 85 % d. Th. – $C_{21}H_{21}ClN_2O$ (352,9) Ber. C 71,6 H 5,97 N 8,0 Gef. C 71,4 H 5,89 N 7,9. – IR (KBr): 2920, 2230, 1645, 1485, 1440, 1010, 760, 695 cm^{-1} . – NMR ($CDCl_3$): Rotamerie, δ (ppm) = 7,41 (m, 5H, 4-Phenyl), 7,28 u. 7,18 (je "d", je 2H, C₆H₄-Cl, AA'BB'-System), 4,86 (ddd, Jgem = 14 Hz, H-2e od. 6e), 3,92 (ddd, Jgem = 14 Hz, H-2e od. 6e), 3,47 (ddd, Jgem = Jaa = 13,5 Hz, H-2a od. 6a), 3,01 (m, 3H, H-2a od. 6a, CH₂Ph), 2,67 (m, 2H, CH₂CO), 2,15 (ddd, Jgem = 13,5 Hz, H3e od. 5e), 2,09 (ddd, Jgem = 13,5 Hz, H3e od. 5e), 1,85 (ddd, J = 13,5/13,5/4 Hz, H-3a od. 5a), 1,63 (ddd, J = 13,5/13,5/4 Hz, H-3a od. 5a). – MS (140°): m/z = 354 (7 %, M⁺), 352 (21 %, M⁺), 186 (60), 125 (35), 57 (100), 56 (33).

1-(4-Cyano-4-phenylpiperidin-1-yl)-4-(4-chlorphenyl)-1-butanon: Farblose Kristalle (Ether/Petrol-ether), Schmp. 97°, Ausb. 75 % d. Th. $C_{22}H_{23}ClN_2O$ (366,9) Ber. C 72,0 H 6,27 N 7,6 Gef. C 71,8 H 6,30 N 7,5. – IR (KBr): 2920, 2230, 1645, 1490, 1460, 1010, 755, 690 cm^{-1} . – NMR ($CDCl_3$): Rotamerie, δ (ppm) = 7,45 (m, 5H, 4-Phenyl), 7,24 u. 7,13 (je "d", je 2H, C₆H₄-Cl, AA'BB'-System), 4,85 (ddd, Jgem = 14 Hz, H-2e od. 6e), 3,93 (ddd, Jgem = 14 Hz, H-2e od. 6e), 3,49 (ddd, Jgem = Jaa = 13,5 Hz, H-2a od. 6a), 3,01 (ddd, Jgem = Jaa = 13,5 Hz, H-2a od. 6a), 2,67 (t, J = 7 Hz, 2H, CH₂-Ph.), 2,35 (m, 2H, CH₂CO), 2,18–1,82 (m, 6H, H-3e, 3a, 5e, 5a, CH₂-CH₂-CH₂). – MS (130°): m/z = 368 (2 %, M⁺), 366 (6 %, M⁺), 228 (58), 186 (62), 57 (100).

1-(4-Cyano-4-phenylpiperidin-1-yl)-5-(4-chlorphenyl)-1-pentanon: Farblose Kristalle (Ether/Petrol-ether), Schmp. 102°, Ausb. 85 % d. Th. $C_{23}H_{25}ClN_2O$ (380,9) Ber. C 72,5 H 6,62 N 7,4 Gef. C 72,6 H 6,69 N 7,4. – IR (KBr): 2940, 2860, 2230, 1640, 1490, 1440, 1245, 1190, 1010, 760, 700 cm^{-1} . – NMR ($CDCl_3$): Rotamerie, δ (ppm) = 7,44 (m, 5H, 4-Phenyl), 7,24 u. 7,12 (je "d", je 2H, C₆H₄-Cl, AA'BB'-System), 4,85 (ddd, Jgem = 14 Hz, H-2e od. 6e), 3,97 (ddd, Jgem = 14 Hz, H2e od. 6e), 3,52 (ddd, Jgem = Jaa = 13,5 Hz, H-2a od. 6a), 3,01 (ddd, Jgem = Jaa = 13,5 Hz, H-2a od. 6a), 2,63 (m, 2H, CH₂Ph), 2,38 (m, 2H, CH₂CO), 2,15 (2x ddd, Jgem = 13,5 Hz, H-3e, 5e), 1,99–1,82 (m, H-3a, 5a), 1,67 (m, 4H, aliphat.). – MS (90°): m/z = 382 (10 %, M⁺), 380 (32 %, M⁺), 241 (50), 228 (58), 187 (20), 186 (98), 127 (25), 125 (68), 103 (20), 57 (100), 56 (44), 42 (25).

1-(4-Cyano-4-phenylpiperidin-1-yl)-6-(4-chlorphenyl)-1-hexanon: Farblose Kristalle (Isopropanol), Schmp. 75°, Ausb. 80 % d. Th. $C_{24}H_{27}ClN_2O$ (394,9) Ber. C 73,0 H 6,89 N 7,1 Gef. C 72,7 H 6,92 N 7,1. – IR (KBr): 2935, 2860, 2230, 1640, 1490, 1430, 1015, 760, 695 cm^{-1} . – NMR ($CDCl_3$):

Rotamerie, δ (ppm) = 7,45 (m, 5H, 4-Phenyl), 7,24 u. 7,10 (je "d", je 2H, C_6H_4Cl , AA'BB'-System), 4,85 (ddd, Jgem = 14 Hz, H-2e od. 6e), 3,98 (ddd, Jgem = 14 Hz, H-2e od. 6e), 3,53 (ddd, Jgem = Jaa = 13,5 Hz, H-2a od. 6a), 3,02 (ddd, Jgem = Jaa = 13,5 Hz, H-2a od. 6a), 2,60 (t, J = 7 Hz, 2H, CH_2Ph), 2,36 (t, J = 7 Hz, 2H, CH_2CO), 2,15 (2x dd, Jgem = 13,5 Hz, H-3e, 5e), 2,0–1,85 (m, H-3a, 5a), 1,67 (m, 4H, aliphatic.), 1,39 (m, 2H, aliphatic.). – MS (140°): m/z = 396 (10 %, M^+), 394 (28 %, M^+), 269 (22), 241 (55), 228 (66), 186 (100), 127 (27), 125 (78), 58 (97), 57 (52), 43 (30).

1-(4-Chlorbenzyl)-4-cyano-4-phenylpiperidin: Farblose Kristalle (Ethanol), Schmp. 292° , Ausb. 90 % d. Th. $C_{19}H_{19}ClN_2 \cdot HCl$ (347,3) Ber. C 65,7 H 5,76 N 8,1 Gef. C 65,4 H 5,68 N 8,1. – IR (KBr): 3440, 2480, 2420, 2240, 1600, 1490, 1090, 755, 690 cm^{-1} . – NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 13,29 (bs, 1H, NH^+), 7,73–7,38 (m, 9H, arom.), 4,23 (s, 2H, CH_2Ph), 3,59 (m, 2H, H-2e, 6e), 3,18 (m, 4H, H-2a, 6a, 3e, 5e), 2,21 (m, 2H, H-3a, 5a). – MS (80°): m/z = 312 (23 %, M^+), 311 (28), 310 (75 %, M^+), 309 (45), 282 (32), 199 (54), 186 (28), 185 (93), 180 (37), 127 (90), 125 (100), 115 (26), 91 (47), 58 (35), 57 (80).

4-Cyano-1-(4-phenylbutyl)-4-phenylpiperidin: Farblose Kristalle (Ethanol), Schmp. 237° , Ausb. 80 % d. Th. $C_{22}H_{26}N_2 \cdot HBr$ (399,4) Ber. C 66,2 H 6,82 N 7,0 Gef. C 66,3 H 6,89 N 7,1. – IR (KBr): 2940, 2500, 1600, 1490, 1450, 1000, 970, 770, 750, 700 cm^{-1} . – NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 11,6 (bs, 1H, NH^+), 7,61–7,16 (m, 10H, arom.), 3,73 (m, 2H, H-2e, 6e), 3,22 (m, 4H, H-2a, 6a, 3e, 5e), 3,11 (m, 2H, CH_2N), 2,69 (t, J = 7 Hz, 2H, CH_2Ph), 2,22 (m, 2H, H-3a, 5a), 2,02 u. 1,76 (je m, je 2 H, aliphatic.). – MS (80°): m/z = 318 (10 %, M^+), 199 (100), 200 (37), 91 (47), 42 (56).

4-Cyano-1-(5-phenylpentyl)-4-phenylpiperidin: Farblose Kristalle (Ethanol), Schmp. 198° , Ausb. 75 % d. Th. $C_{23}H_{28}N_2 \cdot HBr$ (413,4) Ber. C 66,8 H 7,07 N 6,8 Gef. C 66,6 H 7,14 N 6,8. – IR (KBr): 2930, 2560, 1600, 1490, 1450, 760, 700 cm^{-1} . – NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 11,8 (bs, 1H, NH^+), 7,60–7,14 (m, 10H, arom.), 3,70 (m, 2H, H-2e, 6e), 3,26 (m, 4H, H-2a, 6a, 3e, 5e), 3,05 (m, 2H, CH_2N), 2,62 (t, J = 7 Hz, 2H, CH_2Ph), 2,21 (m, 2H, H-3a, 5a), 1,98, 1,69 u. 1,41 (m, je 2H, aliphatic.). MS (120°): m/z = 332 (24 %, M^+), 200 (93), 199 (100), 115 (25), 91 (97), 70 (23), 57 (21), 56 (33), 55 (20), 43 (24), 42 (93).

4-Cyano-1-(6-phenylhexyl)-4-phenylpiperidin: Farblose Kristalle (Ethanol), Schmp. 221° , Ausb. 75 % d. Th. $C_{24}H_{30}N_2 \cdot HBr$ (427,4) Ber. C 67,4 H 7,31 N 6,5 Gef. C 67,1 H 7,26 N 6,5. – IR (KBr): 2930, 2660, 2580, 1600, 1450, 760, 700 cm^{-1} . – NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 11,9 (bs, 1H, NH^+), 7,63–7,16 (m, 10H, arom.), 3,71 (m, 2H, H-2e, 6e), 3,22 (m, 4H, H-2a, 6a, 3e, 5e), 3,05 (m, 2H, CH_2N), 2,62 (t, J = 7 Hz, 2H, CH_2Ph), 2,24 (m, 2H, H-3a, 5a), 1,96 u. 1,62 (m, je 2H, aliphatic.), 1,41 (m, 4H, aliphatic.). MS (80°): m/z = 346 (8 %, M^+), 200 (52), 199 (100), 115 (20), 91 (77), 83 (63), 58 (30), 57 (33), 43 (23), 42 (22).

1-[2-(4-Chlorphenethyl)]-4-cyano-4-phenylpiperidin: Farblose Kristalle (Ethanol), Schmp. 292° , Ausb. 80 % d. Th. $C_{20}H_{21}ClN_2 \cdot HBr$ (405,7) Ber. C 59,2 H 5,43 N 6,9 Gef. C 59,1 H 5,44 N 6,8. – IR (KBr): 2920, 2670, 2560, 2220, 1490, 750, 690 cm^{-1} . – $60\text{ MHz-}^1\text{H-NMR}$ ($[D_6]DMSO$): δ (ppm) = 10,3 (bs, 1H, NH^+), 7,85–7,40 (m, 9H, arom.), 4,05–2,44 (m, 12H, H-Piperidin, aliphatic.). – MS (200°): m/z = 324 (1,8 %, M^+), 200 (100), 42 (20).

1-[2-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-ethyl]-4-phenylpiperidin-4-yl-methanamin (2)

Farblose Kristalle (Methanol/Ether), Schmp. 229° , Ausb. 55 % d. Th. $C_{23}H_{32}H_2O_3 \cdot 2HCl \cdot 1/2 H_2O$ (466,4) Ber. C 59,2 H 7,57 N 6,0 Gef. C 59,3 H 7,61 N 6,0. – IR (KBr): 3400, 2930, 1590, 1460, 1120 cm^{-1} . – $60\text{ MHz-}^1\text{H-NMR}$ ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,32 (m, 5H, 4-Phenyl), 6,39 (s, 2H, arom.), 3,81 (s, 9H, OCH_3), 2,76 (s, 2H, CH_2NH_2), 2,95–1,2 (m, 14H, aliphatic., NH_2 austauschbar). – MS (140°): m/z = 384 (0,2 %, M^+), 352 (95), 243 (62), 203 (51), 186 (100), 171 (24), 70 (27), 42 (43).

1-Benzyl-4-phenylpiperidin-4-yl-methanamin³⁾ (3)

Farblose Kristalle (Petrolether 40°), Schmp. 69°, Ausb. 55 % d. Th. $C_{19}H_{24}N_2$ (280,4) Ber. C 81,4 H 8,63 N 10,0 Gef. C 81,4 H 8,72 N 9,7. – IR (KBr): 3360, 2940, 2910, 1600, 1490, 980, 830, 770, 740, 710 cm^{-1} . – NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,29 (m, 10H, arom.), 3,42 (s, 2H, CH_2NH_2), 2,76 (s, 2H, CH_2Ph), 2,62 (m, 2H, H-2e, 6e), 2,22 (m, 4H, H-2a, 6a, 3e, 5e), 1,81 (m, 2H, H-3a, 5a), 1,3 (bs, 2H, NH_2 austauschbar). – MS (60°): m/z = 280 (17 %, M^+), 251 (68), 250 (51), 189 (24), 172 (59), 161 (32), 160 (36), 91 (100), 57 (21), 43 (24), 42 (55).

4-Phenyl-1-(2-phenylethyl)piperidin-4-yl-methanamin (4)

Farblose Kristalle (Pentan), Schmp. 73°, Ausb. 65 % d. Th. $C_{20}H_{26}N_2$ (294,4) Ber. C 81,6 H 8,90 N 9,5 Gef. C 81,4 H 9,07 N 9,3. IR (KBr): 3020, 2940, 2820, 1600, 1490, 1450, 700 cm^{-1} . – NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,27 (m, 10H, arom.), 2,78 (s, 2H, CH_2NH_2), 2,75 (m, 4H, H-2e, 6e, CH_2Ph), 2,53 (m, 2H, CH_2N), 2,27 (m, 4H, H-2a, 6a, 3e, 5e), 1,86 (m, 2H, H-3a, 5a), 1,1 (bs, 2H, NH_2 austauschbar). – MS (80°): m/z = 294 (0,3 %, M^+), 203 (100), 186 (80), 105 (38), 91 (29), 42 (42).

4-Phenyl-1-(3-phenylpropyl)piperidin-4-yl-methanamin (5)

Farblose Kristalle (Methanol/Ether), Schmp. 229°, Ausb. 70 % d. Th. $C_{21}H_{28}N_2 \cdot 2HCl \cdot H_2O$ (399,4) Ber. C 63,1 H 8,07 N 7,0 Gef. C 63,1 H 7,89 N 6,9. – IR (KBr): 3340, 2950, 1600, 1490, 1450, 770, 760, 710 cm^{-1} . – NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,21 (m, 10H, arom.), 2,73 (s, 2H, CH_2NH_2), 2,62 (m, 4H, H-2e, 6e, CH_2Ph), 2,23 (m, 6H, H-2a, 6a, 3e, 5e, CH_2N), 1,67 (m, 4H, H-3a, 5a, $CH_2-CH_2-CH_2$), 0,75 (bs, 2H, NH_2 austauschbar). – MS (120°): m/z = 308 (9 %, M^+), 279 (20), 203 (66), 186 (67), 174 (65), 103 (25), 91 (100), 70 (38), 44 (50), 43 (24), 42 (60).

4-Phenyl-1-(4-phenylbutyl)piperidin-4-yl-methanamin (6)

Farblose Kristalle (Ethanol/Ether), Schmp. 229°, Ausb. 75 % d. Th. $C_{22}H_{30}N_2 \cdot 2HCl \cdot 1/2 H_2O$ (404,5) Ber. C 65,3 H 8,24 N 6,9 Gef. C 65,3 H 8,52 N 6,8. – IR (KBr): 3340, 2940, 1600, 1495, 1450, 770, 710 cm^{-1} . – NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,27 (m, 10H, arom.), 2,75 (s, 2H, CH_2NH_2), 2,60 (m, 4H, H-2e, 6e, CH_2Ph), 2,25 (m, 6H, H-2a, 6a, 3e, 5e, CH_2N), 1,81 (m, 2H, H-3a, 5a), 1,55 (m, 4H, aliph.), 1,3 (bs, 2H, NH_2 austauschbar). MS (320°): m/z = 322 (3 %, M^+), 203 (26), 186 (23), 174 (22), 91 (63), 44 (54), 36 (100).

4-Phenyl-1-(5-phenylpentyl)piperidin-4-yl-methanamin (7)

Farblose Kristalle (Methanol/Ether), Schmp. 187°, Ausb. 80 % d. Th. $C_{23}H_{32}N_2 \cdot 2C_2O_4H_2$ (516,6) Ber. C 62,8 H 7,02 N 5,4 Gef. C 62,5 H 6,98 N 5,1. – IR (KBr): 3420, 2940, 1600, 1510, 1495, 1450, 770, 705 cm^{-1} . – NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,27 (m, 10H, arom.), 2,76 (s, 2H, CH_2NH_2), 2,60 (m, 4H, H-2e, 6e, CH_2Ph), 2,21 (m, 6H, H-2a, 6a, 3e, 5e, CH_2N), 1,82 (m, 2H, H-3a, 5a), 1,67–1,23 (m, 6H, aliph.), 1,5 (bs, 2H, NH_2 austauschbar). – MS (140°): m/z = 336 (13 %, M^+), 307 (20), 306 (21), 203 (100), 186 (69), 174 (67), 103 (20), 91 (84), 70 (23), 44 (40), 42 (50).

4-Phenyl-1-(6-phenylhexyl)piperidin-4-yl-methanamin (8)

Farblose Kristalle (Methanol/Ether), Schmp. 177°, Ausb. 70 % d. Th. $C_{24}H_{34}N_2 \cdot 2C_2O_4H_2$ (530,6) Ber. C 63,4 H 7,22 N 5,3 Gef. C 62,8 H 7,45 N 5,1. – IR (KBr): 2940, 1730, 1640, 1240, 720 cm^{-1} . – NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,28 (m, 10H, arom.), 2,76 (s, 2H, CH_2NH_2), 2,61 (m, 4H, H-2e, 6e, CH_2Ph), 2,21 (m, 6H, H-2a, 6a, 3e, 5e, CH_2N), 1,82 (m, 2H, H-3a, 5a), 1,66–1,26 (m, 8H, aliph.), 1,4 (bs, 2H, NH_2 austauschbar). MS (120°): m/z = 305 (61 %, M^+), 332 (20), 320 (75), 258 (34), 241 (30), 204 (67), 203 (98), 187 (59), 186 (100), 175 (50), 174 (82), 161 (69), 158 (58), 128 (56), 127 (27), 115 (37), 103 (60), 91 (86), 70 (70), 57 (56), 56 (53), 44 (72), 43 (60).

1-(4-Chlorbenzyl)-4-phenylpiperidin-4-yl-methanamin (9)

Farblose Kristalle (Ethanol/Ether), Schmp. 257°, Ausb. 75 % d. Th. $C_{19}H_{23}ClN_2 \cdot 2HCl \cdot 1/2 H_2O$ (396,8) Ber. C 57,5 H 6,62 N 7,1 Gef. C 57,4 H 6,67 N 6,9. – IR (KBr): 3420, 2920, 2680, 1600, 1495, 1090, 765, 705 cm^{-1} . – NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,29 (m, 9H, arom.), 3,37 (s, 2H, $N-CH_2-Ar$), 2,75 (s, 2H, CH_2-NH_2), 2,59 (m, 2H, H-2e, 6e), 2,20 (m, 4H, H-2a, 6a, 3e, 5e), 1,81 (m, 2H, H-3a, 5a), 1,3 (bs, 2H, NH_2 austauschbar). – MS (110°): m/z = 314 (2 %, M^+), 215 (28), 214 (22), 172 (29), 127 (41), 125 (100), 42 (51).

1-[2-(4-Chlorphenylethyl)]-4-phenylpiperidin-4-yl-methanamin (10)

Farblose Kristalle (Petrolether), Schmp. 68°, Ausb. 75 % d. Th. $C_{20}H_{25}ClN_2$ (328,9), Ber. C 73,0 H 7,66 N 8,5 Gef. C 72,7 H 7,73 N 8,3. – IR (KBr): 2920, 1600, 1490, 750, 700 cm^{-1} . NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,33 (m, 5H, 4-Phenyl), 7,21 u. 7,08 (je "d", je 2H, C_6H_4-Cl , AA'BB'-System), 2,77 (s, CH_2NH_2), 2,73 (m, 4H, H-2e, 6e, CH_2Ar), 2,48 (m, 2H, CH_2N), 2,27 (m, 4H, H-2a, 6a, 3e, 5e), 1,84 (m, 2H, H-3a, 5a), 1,2 (bs, 2H, NH_2 austauschbar). – MS (80°): m/z = 328 (0,2 %, M^+), 204 (31), 203 (100), 186 (91), 174 (20), 103 (37), 91 (39), 89 (23), 70 (27), 58 (27), 44 (80), 42 (97).

1-[3-(4-Chlorphenylpropyl)]-4-phenylpiperidin-4-yl-methanamin (11)

Farblose Kristalle (Ethanol/Ether), Schmp. 190°, Ausb. 70 % d. Th. $C_{21}H_{27}ClN_2 \cdot 2HCl \cdot 1/2 H_2O$ (424,8) Ber. C 59,4 H 7,12 N 6,6 Gef. C 59,2 H 7,36 N 6,6. – IR (KBr): 3300, 2940, 1600, 1490, 1450, 1090, 760, 700 cm^{-1} . – NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,41 – 7,14 (m, 5H, 4-Phenyl), 7,20 u. 7,08 (je "d", je 2H, C_6H_4-Cl , AA'BB'-System), 2,77 (s, 2H, CH_2NH_2), 2,57 (m, 4H, H-2e, 6e, CH_2Ar), 2,27 (m, 6H, H-2a, 6a, 3e, 5e, CH_2N), 1,79 (m, 4H, H-3a, 5a, aliphat.), 1,3 (bs, 2H, NH_2 austauschbar). MS (120°): m/z = 342 (10 %, M^+), 312 (29), 203 (74), 186 (76), 174 (100), 91 (26), 70 (20), 58 (30), 57 (22), 56 (23).

1-[4-(4-Chlorphenylbutyl)]-4-phenylpiperidin-4-yl-methanamin (12)

Farblose Kristalle (Ethanol/Ether), Schmp. 191°, Ausb. 60 % d. Th. $C_{22}H_{29}ClN_2 \cdot 2HCl \cdot 1/2 H_2O$ (438,8), Ber. C 60,0 H 7,35 N 6,4 Gef. C 60,2 H 7,75 N 6,5. – IR (KBr): 3400, 2940, 1600, 1490, 1440, 760, 700 cm^{-1} . – NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,31 (m, 5H, 4-Phenyl), 7,21 u. 7,07 (je "d", je 2H, C_6H_4-Cl , AA'BB'-System), 2,75 (s, 2H, CH_2NH_2), 2,59 (m, 4H, H-2e, 6e, CH_2Ar), 2,20 (m, 6H, H-2a, 6a, 3e, 5e, CH_2N), 1,80 (m, 2H, H-3a, 5a), 1,5 (m, 6H, aliphat., NH_2 austauschbar). MS (100°): m/z = 358 (13 %, M^+), 356 (37 %, M^+), 328 (37), 326 (62), 203 (97), 187 (47), 174 (100), 158 (48), 143 (24), 131 (47), 129 (51), 125 (75), 127 (38), 103 (58), 91 (79), 70 (67), 58 (29), 57 (37), 56 (38), 44 (60), 43 (38).

1-[5-(4-Chlorphenylpentyl)]-4-phenylpiperidin-4-yl-methanamin (13)

Farblose Kristalle (Ethanol/Ether), Schmp. 229°, Ausb. 80 % d. Th. $C_{23}H_{31}ClN_2 \cdot 2HCl \cdot 1/2 H_2O$ (452,9) Ber. C 61,0 H 7,57 N 6,2 Gef. C 61,2 H 7,68 N 6,3. – IR (KBr): 3420, 2940, 2000, 1600, 1580, 1490, 1450, 775, 710 cm^{-1} . – NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,30 (m, 5H, 4-Phenyl), 7,20 u. 7,08 (je "d", je 2H, C_6H_4-Cl , AA'BB'-System), 2,75 (s, 2H, CH_2NH_2), 2,59 (m, 4H, H-3e, 6e, CH_2Ar), 2,18 (m, 6H, H-2a, 6a, 3e, 5e, CH_2N), 1,82 (m, 2H, H-3a, 5a), 1,63–1,25 (m, 6H, aliphat.), 1,4 (bs, 2H, NH_2 austauschbar). – MS (140°) m/z = 370 (6 %, M^+), 203 (100), 186 (66), 174 (84), 125 (24), 91 (37), 42 (47).

1-[6-(4-Chlorphenylhexyl)]-4-phenylpiperidin-4-yl-methanamin (14)

Farblose Kristalle (Methanol), Schmp. 171°, Ausb. 70 % d. Th. $C_{24}H_{33}ClN_2 \cdot 2C_2O_4H_2$ (565,9) Ber. C 59,5 H 6,60 N 4,9 Gef. C 59,2 H 6,76 N 4,9. – IR (KBr): 2930, 1720, 1630, 1240, 720 cm^{-1} . – NMR

(CDCl₃): δ (ppm) = 7,28 (m, 5H, 4-Phenyl), 7,22 u. 7,08 (je „d“, je 2H, C₆H₄Cl, AA'BB'-System), 2,74 (s, 2H, CH₂NH₂), 2,61 (m, 4H, H-2e, 6e, CH₂Ar), 2,21 (m, 6H, H-2a, 6a, 3e, CH₂N), 1,83 (m, 2H, H-3a, 5a), 1,62–1,18 (m, 8H, aliphatic.), 1,1 (bs, 2H, NH₂ austauschbar). – MS (140°): m/z = 384 (3 %, M⁺), 203 (77), 186 (64), 174 (72), 125 (24), 91 (31), 70 (21), 47 (61), 46 (100).

Allgemeine Vorschrift zur Herstellung der folgenden Azomethine

12 mmol Amin werden mit 10 mmol Aldehyd und 0,03 g p-Toluolsulfonsäure in 75 ml Toluol 3 h am Wasserabscheider unter Rückfluß erhitzt. Danach wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand kristallisiert.

4-Chlorphenyl-N-[1-[2-(4-chlorphenylethyl)]-4-phenylpiperidin-4-yl]-methanimin: Aus 3,95 g **10** und 1,4 g 4-Chlorbenzaldehyd. Farblose Kristalle (Ethanol/Wasser), Schmp. 107°, Ausb. 70 % d.Th. C₂₇H₂₈Cl₂N₂ (451,4) Ber. C 72,0 H 6,22 N 6,2 Gef. C 72,3 H 6,27 N 6,2. – IR (KBr): 2950, 2820, 1650, 1595, 1490, 1450, 1090, 825, 700 cm⁻¹. 60 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7,80 (s, 1H, CH=N), 7,5–7,0 (m, 13H, arom.), 3,64 (s, 2H, CH₂N=), 2,9–1,8 (m, 12H, H-Piperidin, aliphatic.). – MS (320°): m/z = 450 (1,2 %, M⁺), 298 (28), 296 (75), 186 (24), 172 (28), 158 (21), 139 (25), 125 (44), 115 (22), 103 (41), 91 (39), 77 (26), 42 (100).

N-[1-[2-(4-Chlorphenyl)-ethyl]-4-phenylpiperidin-4-yl]-2-naphthylmethanimin:

Aus 3,95 g **10** und 1,56 g 2-Naphthaldehyd. Farblose Kristalle (Ether), Schmp. 128°, Ausb. 75 % d.Th. C₃₁H₃₁ClN₂ (467,0), Ber. C 79,7 H 6,69 N 6,0 Gef. C 79,6 H 6,68 N 5,9. – IR (KBr): 2930, 2820, 1640, 1600, 1490, 825, 745, 700 cm⁻¹. – 60 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8,03 (s, 1H, CH=N), 7,87–6,9 (m, 16H, arom.), 3,72 (s, 2H, CH₂N=), 2,9–2,1 (m, 12H, H-Piperidin, aliphatic.). – MS (200°): m/z = 466 (0,1 %, M⁺), 298 (52), 297 (37), 296 (100), 172 (20), 141 (29).

2-Fluorenyl-N-[1-[2-(4-chlorphenyl)-ethyl]-4-phenylpiperidin-4-yl]-methanimin: Aus 3,95 g **10** und 1,95 g 2-Fluorenaldehyd. Farblose Kristalle (Ethanol/Wasser), Schmp. 145°, Ausb. 80 % d.Th. C₃₄H₃₃ClN₂ (505,1) Ber. C 80,9 H 6,58 N 5,6 Gef. C 81,2 H 6,51 N 5,6. – IR (KBr): 2925, 2820, 1645, 1610, 1490, 1455, 770, 735 cm⁻¹. – 60 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7,93–6,97 (m, 17H, CH=N, arom.), 3,89 (s, 2H, H-9-Fluoren), 3,66 (s, 2H, CH₂N=), 2,9–2,0 (m, 12H, H-Piperidin, aliphatic.). – MS (300°): m/z = 504 (0,7 %, M⁺), 298 (34), 297 (26), 296 (100), 179 (55), 42 (20).

Allgemeine Vorschrift zur Herstellung von **15–17**

5 mmol Azomethin werden in 50 ml absol. Ethanol gelöst und 1 g Natriumborhydrid hinzugefügt. Danach wird 5 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen werden 50 ml H₂O hinzugefügt und die Mischung dreimal mit je 50 ml Chloroform ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. abdestilliert. Der Rückstand wird umkristallisiert.

N-4-Chlorbenzyl-1-[2-(4-chlorphenylethyl)]-4-phenylpiperidin-4-yl-methanamin (**15**): Farblose Kristalle (Ethanol/Wasser), Schmp. 81°, Ausb. 75 % d.Th. C₂₇H₃₀Cl₂N₂ (453,4) Ber. C 71,7 H 6,64 N 6,2 Gef. C 71,5 H 6,71 N 6,2. – IR (KBr): 2930, 2820, 1595, 1490, 1455, 1090, 1020, 700 cm⁻¹. – 60 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7,40–6,95 (m, 13H, arom.), 3,56 (s, 2H, NHCH₂Ar.), 2,63 (s, 2H, CH₂NH), 2,9–2,0 (m, 12H, H-Piperidin, aliphatic.), 1,2 (bs, 1H, NH, austauschbar). – MS (140°): m/z = 452 (0,1 %, M⁺), 329 (30), 327 (86), 299 (34), 186 (100), 174 (84), 154 (20), 127 (21), 125 (69), 91 (20), 43 (42), 42 (24).

1-[2-(4-Chlorphenylethyl)]-4-phenylpiperidin-4-yl-N-2-naphthylmethylmethanamin (**16**): Farblose Kristalle (Ethanol/Wasser). Schmp. 76°, Ausb. 70 % d.Th. C₃₁H₃₃ClN₂ (469,0) Ber. C 79,4 H 7,09 N 6,0 Gef. C 79,5 H 7,08 N 6,1. – IR (KBr): 2930, 2815, 2795, 1600, 1490, 1450, 1440, 1315, 1110, 1090, 820, 750, 710 cm⁻¹. – 60 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7,8–7,0 (m, 16H, arom.), 3,80 (s, 2H,

NCH₂-naphth.), 2,72 (s, 2H, CH₂NH), 2,9–2,0 (m, 12H, H-Piperidin, aliphatic.), 1,3 (s, 1H, NH, austauschb.). – MS (200°): *m/z* = 468 (0,1 %, M⁺), 343 (30), 299 (34), 186 (40), 174 (72), 141 (100).

1-[2-(4-Chlorphenylethyl)]-4-phenylpiperidin-4-yl-N-2-fluorenylmethyl-methanamin (17): Farblose Kristalle (Ethanol/Wasser), Schmp. 101°, Ausb. 80 % d. Th. C₃₄H₃₅ClN₂ (507,1) Ber. C 80,5 H 6,96 N 5,5 Gef. C 80,6 H 6,95 N 5,5. – IR (KBr): 2940, 2810, 1600, 1490, 1450, 1090, 1015, 760, 740, 700 cm⁻¹. – 60 MHz¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7,8 – 7,0 (m, 16H, arom.), 3,81 (s, 2H, H-9-Fluoren.), 3,69 (s, 2H, NHCH₂Ar), 2,70 (s, 2H, CH₂NH), 2,86–1,95 (m, 12H, H-Piperidin, aliphatic.), 1,3 (bs, 1H, NH, austauschbar). – MS (250°): *m/z* = 506 (0,1 %, M⁺), 179 (100), 174 (33).

Allgemeine Vorschrift zur Herstellung der folgenden Säureamide

10 mmol Amin werden in 50 ml trockenem Ether gelöst. Man tropft 10 mmol Säurechlorid in 50 ml Ether dazu und läßt 15 min rühren. Das Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand mit Chloroform/3N-NaOH ausgeschüttelt. Die CHCl₃-Phase wird getrocknet, eingengt und das Säureamid umkristallisiert. Die Reduktion erfolgt in Ethersuspension mit LiAlH₄.

4-Chlorphenyl-N-[1-[2-(4-chlorphenyl)-ethyl]-4-phenylpiperidin-4-yl-methyl]-acetamid: Aus 3,3 g **10** und 1,9 g 4-Chlorphenylessigsäurechlorid. Farblose Kristalle (Ether/Petrolether), Schmp. 125°, Ausb. 80 % d. Th. C₂₈H₃₀Cl₂N₂O (481,4) Ber. C 69,8 H 6,28 N 5,8 Gef. C 69,7 H 6,27 N 5,9. – IR (KBr): 3310, 2930, 1645, 1600, 1525, 1490, 810, 710 cm⁻¹. – NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7,29–7,00 (m, 13H, arom.), 4,85 (t, J = 6 Hz, 1H, NH), 3,42 (s, 2H, COCH₂), 3,39 (d, J = 6 Hz, CH₂NHCO), 2,74 (2H, CH₂Ar), 2,62 (m, 2H, H-2e, 6e), 2,53 (2H, CH₂-N), 2,93 (m, 2H, H-2a, 6a), 2,01 (m, 2H, H-3e, 5e), 1,87 (m, 2H, H-3a, 5a). – MS (180°): *m/z* = 480 (1,3 %, M⁺), 357 (68), 356 (47), 355 (100), 186 (61), 139 (20), 125 (49), 103 (31), 91 (31), 83 (22), 70 (33), 58 (27), 43 (63), 42 (58).

N-[1-[2-(4-Chlorphenyl)-ethyl]-4-phenylpiperidin-4-yl-methyl]-5-phenylvaleriansäureamid: Aus 3,3 g **10** u. 2,1 g 5-Phenylvaleriansäurechlorid. Farblose Kristalle (Cyclohexan/Ligroin), Schmp. 85°, Ausb. 70 % d. Th. C₃₁H₃₇ClN₂O (489,1) Ber. C 76,1 H 7,63 N 5,7 Gef. C 76,1 H 7,71 N 5,7. – IR (KBr): 3300, 2930, 1650, 1600, 1550, 1495, 1495, 700 cm⁻¹. NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7,40–7,08 (m, 14H, arom.), 4,92 (t, J = 6 Hz, 1H, NH), 3,47 (d, J = 6 Hz, 2H, CH₂NHCO), 2,78–2,44 (m, 10H, H-2e, 6e, 2a, 6a, NCH₂CH₂Ar, CH₂Ph), 2,05 (m, 4H, H-3e, 5e, NHCOCH₂), 1,94 (m, 2H, H-3a, 5a), 1,57 (m, 4H, aliphatic.). – MS (140°): *m/z* = 488 (0,7 %, M⁺), 364 (38), 363 (100), 361 (21), 204 (25), 186 (36), 103 (21), 91 (71), 83 (27), 81 (38), 69 (81), 56 (64), 43 (90).

2-(4-Chlorphenyl)-N-[1-[2-(4-chlorphenyl)-ethyl]-4-phenylpiperidin-4-yl-methyl]-ethanamin (18): Farblose Kristalle (Petrolether 40°), Schmp. 85°, Ausb. 65 % d. Th. C₂₈H₃₂Cl₂N₂ (467,5) Ber. C 71,9 H 6,90 N 6,0 Gef. C 71,7 H 6,76 N 6,1. – IR (KBr): 3420, 3290, 2920, 2810, 1600, 1490, 1450, 1250, 1150, 1090, 1015, 810, 710 cm⁻¹. – NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7,33 (m, 5H, 4-Phenyl), 7,23–6,88 (8H, 2x C₄H₆-Cl), 2x AA'BB'-System), 2,77–2,60 (m, 8H, H-3e, 6e, 2a, 6a, 2xCH₂Ar), 2,69 (s, 2H, Pip.-CH₂NH), 2,49 (m, 2H, NRCH₂), 2,27 (m, 4H, NHCH₂CH₂, H-3e, 5e), 1,91 (m, 2H, H-3a, 5a), 1,25 (bs, 1H, NH, austauschbar). – MS (100°): *m/z* = 342 (14), 341 (56), 299 (42), 186 (98), 174 (100), 168 (38), 139 (55), 125 (21), 105 (36), 103 (58), 91 (39), 77 (23), 44 (20).

N-[1-[2-(4-Chlorphenyl)-ethyl]-4-phenylpiperidin-4-yl-methyl]-5-phenylpentanamin (19): Farblose Kristalle (Petrolether 40°), Schmp. 67°, Ausb. 70 % d. Th. C₃₁H₃₉ClN₂ (475,1) Ber. C 78,4 H 8,27 N 5,9 Gef. C 78,3 H 8,39 N 5,8. – IR (KBr): 3420, 2930, 2820, 1600, 1495, 1445, 1140, 1115, 1100, 1020, 710, 705 cm⁻¹. – NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7,37–7,09 (m, 14H, arom.), 2,71 (m, 4H, H-2e, 6e, CH₂-Ar-Cl), 2,69 (s, 2H, Pip.-CH₂NH), 2,58–2,24 (m, 10H, CH₂Ph, RN-CH₂, NHCH₂, H-2a, 6a, 3e, 5e), 1,96 (m, 2H, 3a, 5a), 1,54, 1,35, 1,20 (je m, je 2H, aliphatic.). – MS (180°): *m/z* = 474 (0,2 %, M⁺), 340 (31), 301 (20), 299 (57), 186 (46), 176 (76), 174 (100), 91 (37).

N-[1-[2-(4-Chlorphenyl)ethyl]-4-phenylpiperidin-4-yl-methyl]-formamid

3 g (20 mmol) Chloral werden unter gelegentlicher Kühlung langsam zu 6,6 g (20 mmol) **10** gegeben. Man läßt 12 h bei Raumtemp. stehen und kristallisiert aus Toluol um. Farblose Kristalle (Toluol), Schmp. 148°, Ausb. 60 % d. Th. $C_{21}H_{25}ClN_2O$ (356,9) Ber. C 70,7 H 7,06 N 7,8 Gef. C 70,4 H 7,14 N 7,8. – IR (KBr): 3420, 3040, 2915, 2905, 1645, 1540, 1480, 1445, 1380, 1235, 820, 700 cm^{-1} . – 60 MHz- 1H -NMR ($CDCl_3$): Rotamere: Z/E = 4 : 1; 8,09 (d, J = 1,5 Hz, CHO, Z⁴), 7,75 (d, J = 11,8 Hz, CHO, E⁴), 7,2–7,0 (m, 9H, arom.), 5,0 (bm, 1H, NH), 3,52 (d, J = 7 Hz, CONCH₂, Z), 3,27 (d, J = 7 Hz, CONCH₂, E), 2,8–1,8 (m, 12H, H-Piperidin, aliphat.).

N-[1-[2-(4-Chlorphenyl)-ethyl]-4-phenylpiperidin-4-yl-methyl]-methanamin (**20**)

Durch Reduktion des obigen Formamids in ether. Suspension mit $LiAlH_4$. Farblose Kristalle (Petrolether 40°), Schmp. 87°, Ausb. 55 % d. Th. $C_{21}H_{27}ClN_2$ (342,9), Ber. C 73,6 H 7,94 N 8,2 Gef. C 73,5 H 8,07 N 8,0. – IR (KBr): 3420, 2920, 2790, 1600, 1490, 1445, 1095, 1015, 770, 700 cm^{-1} . NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,4 (m, 5H, arom.), 7,21 und 7,09 (2x "d", 4H, arom., AA'BB'-System), 2,8 und 2,5 (2x m A_2B_2 , NCH₂CH₂Ar), 2,74 (s, 2H, CH₂NH), 2,7 (m, 2H, H-2e, 6e), 2,4–2,2 (m, 4H, H-2a), 6a, 3e, 5e), 2,27 (s, N-CH₃), 1,96 (m, 2H, H-3a, 5a).

N-[1-[2-(4-Chlorphenyl)-ethyl]-4-phenylpiperidin-4-yl-methyl]-*N*-methyl-methanamin (**21**)

Aus **10** nach Chiavarelli⁵⁾. Farblose Kristalle (Petrolether 40–60°), Schmp. 77°, Ausb. 60 % d. Th. $C_{22}H_{29}ClN_2$ (357,0), Ber. C 74,0 H 8,21 N 7,8 Gef. C 74,1 H 8,42 N 7,7. – IR (KBr): 2930, 2840, 2820, 1600, 1490, 1450, 1040, 700 cm^{-1} . – NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7,33 (m, 5H, 4-Phenyl), 7,20 u. 7,08 (je "d", je 2H, C₆H₄-Cl, AA'BB'-System), 2,71 (m, 4H, H-2e, 6e, CH₂Ar), 2,45 (m, 2H, NCH₂), 2,42 (s, 2H, CH₂-N(CH₃)₂), 2,24 (m, 4H, H-2a, 6a, 3e, 5e), 1,94 (s, 6H, 2x CH₃), 1,91 (m, 2H, H-3a, 5a). – MS (80°): m/z = 356 (0,4 %, M⁺), 186 (22), 103 (35), 91 (24), 59 (39), 58 (100), 42 (77).

Quick- und PTT-Zeit wurden wie üblich⁶⁾ gemessen. Die Thrombocytenaggregation wurde wie beschrieben⁷⁾ jedoch unter Verwendung von Collagen (Hormon Chemie) durchgeführt. Es wurde stets die zur Erzielung einer maximalen Aggregation gerade ausreichende Collagenkonzentration hinzugefügt (ca. 10 $\mu g/ml$). Als Standardsubstanz wurde Acetylsalicylsäure benutzt.

Literatur

** Teil der Dissertation U. Werner, FU Berlin 1984.

- 1 K. Rehse, D. Fredrich und W. Kehr, Arch. Pharm. (Weinheim) **312**, 670 (1979).
- 2 J.M. Bailey, R.W. Bryant, S.H. Flinmark und A.N. Makneja, Prostaglandins **13**, 479 (1977).
- 3 W. Huber, J. Am. Chem. Soc. **66**, 876 (1944).
- 4 B. Sunners, L.H. Piette und W.G. Schneider, Can. J. Chem. **38**, 681 (1960).
- 5 S. Chiavarelli und G.B. Marini-Bettolo, Rend. Ist. Super. Sanità Ital. Ed. **18**, 1014 (1955); CA **52**, 6340b (1958).
- 6 K. Rehse und U. Emisch, Arch. Pharm. (Weinheim) **315**, 1020 (1982).
- 7 K. Rehse und U. Siemann, Arch. Pharm. (Weinheim) **314**, 627 (1981).