

Arch. Pharm. (Weinheim) 320, 1032–1042 (1987)

2,6-Piperidindione, 4. Mitt.¹⁾**Synthese der Racemate und der Enantiomere 3,3-disubstituierter 2,6-Piperidindione mit basischer Seitenkette**Joachim Knabe* und Sebastian Wahl¹⁾Fachrichtung Pharmazeutische Chemie der Universität des Saarlandes, Im Stadtwald,
D-6600 Saarbrücken

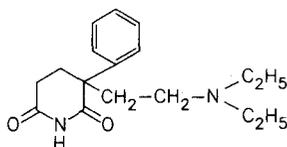
Eingegangen am 9. Januar 1987

Es wird die Synthese der 2,6-Piperidindione **6a**, **6b** und **6c** mit einer basischen Seitenkette und einem Phenylrest in 3-Stellung und der Verbindungen **7a–7d** beschrieben, die statt des Phenylrestes einen 2-Thienylrest besitzen. Die Racematspaltung der Piperidindione **6a**, **6b**, **7a** und **7b**, die eine Aminoethylseitenkette tragen, gelingt mit Binaphthylphosphorsäure. Sie gelingt nicht bei **6c**, **7c** und **7d**, die eine Aminopropylseitenkette aufweisen. (–)**6c** wird aus dem Cyanobuttersäurederivat (+)**14** gewonnen, dessen Herstellung beschrieben wird. Aus dem Racemat und den Enantiomeren von **6a** werden durch Hydrierung das Racemat und die Enantiomere von **8a** erhalten. Das Racemat und die Enantiomere von **6b** und **7b** geben bei der Methylierung mit Diazomethan das Racemat und die Enantiomere von **9b** und **10b**.

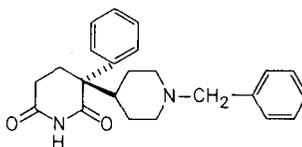
2,6-Piperidinediones, IV: Syntheses of the Racemates and the Enantiomers of 3,3-Disubstituted 2,6-Piperidinediones with Basic Side Chains

Syntheses are described of the 2,6-piperidinediones **6a**, **6b** and **6c** with basic side chains and a phenyl group at position 3 and of **7a–7d** which, instead of the phenyl group carry a 2-thienyl group. The resolution of the piperidinediones **6a**, **6b**, **7a** and **7b**, possessing an amino-ethyl side chain, into the enantiomers succeeds with binaphthylphosphoric acid. It fails for **6c**, **7c** and **7d** which have an aminopropyl side chain. Compound (–)**6c** is obtained from the cyanobutyric acid derivative (+)**14**, the synthesis of which is described. Hydrogenation of racemic and enantiomeric **6a** provides the racemate and the enantiomers of **8a**. Racemic and enantiomeric **6b** and **7b** were *N*-methylated with diazomethane to yield racemic and enantiomeric **9b** and **10b**.

Einige basisch substituierte 2,6-Piperidindione (Glutarimide) haben Bedeutung als Arzneimittel. Als erster Vertreter dieses Typs wurde 1958 Phenglutarimid als Antiparkinsonmittel in die Therapie eingeführt. Anfang der 70er Jahre folgte das Dextetimid, das sich durch eine lang anhaltende zentrale und periphere anticholinerge Wirkung auszeichnet^{2, 3, 4)}.



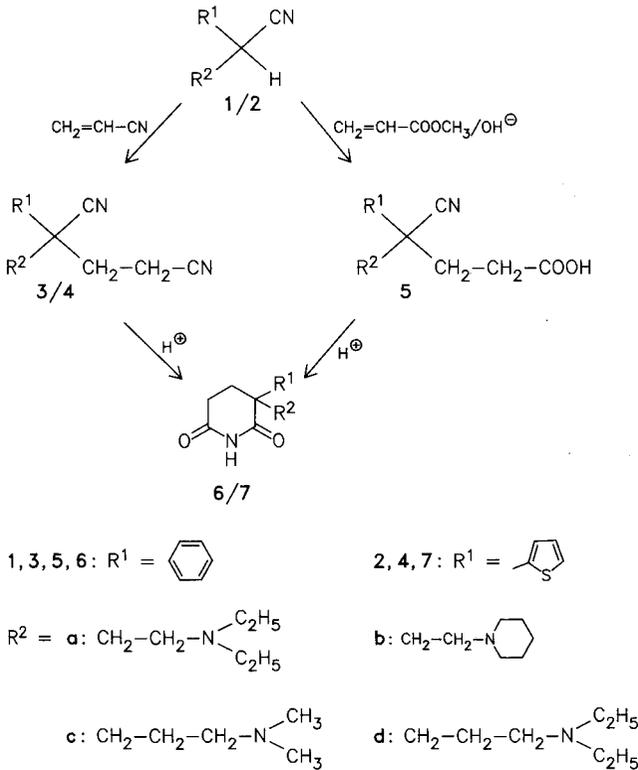
Phenglutarimid



Dextetimid

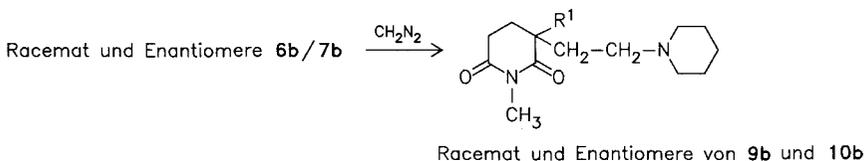
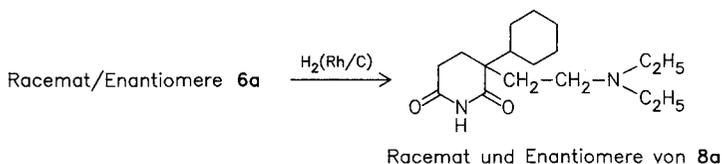
¹⁾ Aus der Dissertation S. Wahl, Saarbrücken 1985.

Im Rahmen unserer Untersuchungen zur Stereospezifität der Arzneistoffwirkung wurden 2,6-Piperidindione als Racemate und in Form ihrer Enantiomere synthetisiert, die an C-3 eine basische Seitenkette sowie als 2. Substituenten einen Phenyl-, Cyclohexyl- oder 2-Thienylrest tragen. Diese basisch substituierten 2,6-Piperidindione sollen im Tierversuch auf ihre anticholinerge Wirkung geprüft werden, wobei insbesondere Wirkungsunterschiede bei den Enantiomeren interessieren. Die Synthese der basisch substituierten 2,6-Piperidindione **6a** und **6b** sowie **7a–7d** erfolgte nach Schema 1.



Schema 1: Syntheseweg für 3,3-disubstituierte 2,6-Piperidindione mit basischer Seitenkette

Sie geht aus von den disubstituierten Nitrilen **1/2**. Über eine Kettenverlängerung durch *Michael*-Addition gelangt man zu den Glutaronitrilen **3/4** oder zu einer Cyano-buttersäure **5**. Ringschluß in saurem Medium führt schließlich zu den 2,6-Piperidindionen **6/7**. Die Nitrile **1a** und **1b** werden durch basische Alkylierung von Phenylcyanessigester und anschließende Decarbalkoxylierung gewonnen, die Nitrile **2a–2d** durch basische Alkylierung von 2-Thienylacetonitril.



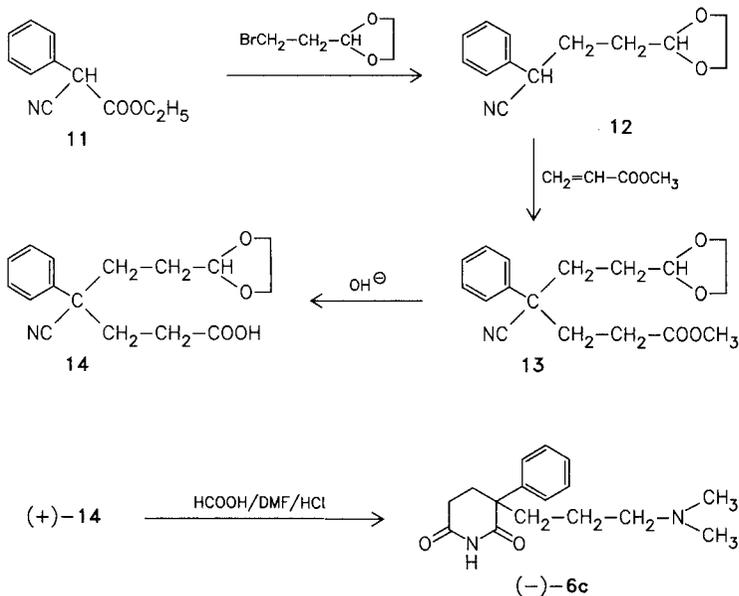
Hydrierung des Racemats und der Enantiomere von **6a** mit Rh/C führte zum Racemat und den Enantiomeren von **8a**, wobei die Drehrichtung erhalten blieb. Bei der Methylierung des Imid-N des Racemats und der Enantiomere von **6b/7b** mit Diazomethan erhält man das Racemat und die Enantiomere der N-Methyl-piperidin-2,6-dione **9b** und **10b**. Dabei bleibt ebenfalls die Drehrichtung erhalten.

Die Racematspaltung der basisch substituierten 2,6-Piperidindione **6a**, **6b**, **7a** und **7b** mit Aminoethyl-Seitenkette gelang mit Binaphthylphosphorsäure⁵⁾ (BNP, Tab. 1).

Tab. 1: Bedingungen der Racematspaltungen der Glutarimide **6a/6b**, **7a/7b**; die Drehwerte beziehen sich auf die Hydrochloride, gemessen in Ethanol

Verbindung	Lösungsmittel	Spaltsäure	$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$	Ausb. [%]
(+) 6a	Isopropanol	(-)-BNP	+143.9	43.2
(-) 6a	Isopropanol	(+)-BNP	-144.5	49.4
(+) 6b	MeOH/Isopropanol	(-)-BNP	+147.4	37.5
(-) 6b	MeOH/Isopropanol	(+)-BNP	-144.4	42.4
(+) 7a	Isopropanol	(-)-BNP	+122.5	26.1
(-) 7a	Isopropanol	(+)-BNP	-119.5	14.2
(+) 7b	MeOH/Isopropanol	(-)-BNP	+122.5	23.8
(-) 7b	MeOH/Isopropanol	(+)-BNP	-122.4	20.8

Die Gewinnung der Enantiomere der 2,6-Piperidindione **6c**, **7c** und **7d** mit Amino-propylseitenkette gelang nicht durch Spaltung der racem. Endprodukte mit BNP, auch Versuche mit anderen optisch aktiven Säuren führten nicht zum Erfolg. Zur Herstellung von optisch aktivem 3-(3-Dimethylaminopropyl)-3-phenyl-piperidin-2,6-dion (**6c**) mußte deshalb ein anderer Weg eingeschlagen werden, der die Racematspaltung auf einer geeigneten Vorstufe erlaubte. Hier bot sich der Weg über eine Cyanobuttersäure^{6, 7)} an, der auch in Schema 1 dargestellt ist. Allerdings durfte die Cyanobuttersäure wegen der geplanten Racematspaltung zunächst keine basische Seitenkette tragen, sondern statt dessen einen neutralen Substituenten, der sich später leicht in die gewünschte basische Seitenkette umwandeln ließ. Die Gewinnung von (-)**6c** gelang nach Schema 2.



Schema 2: Synthese von (-)6c

Die Alkylierung des Phenylcyanoglycinate **11** mit dem Ethylenacetal des 3-Brompropionaldehyds und anschließende Decarbalkoxylierung führt in fast 90proz. Ausbeute zum Nitril **12**. Eine Michael-Addition mit Acrylsäuremethylester gibt den Ester **13**, der mit methanol. KOH zur Säure **14** verseift wird. Mit Chinin bildet racem. **14** aus Essigester/Ether ein Salz, aus dem nach mehrfacher Umkristallisation (+)**14** erhalten wurde. Die Aminierung von (+)**14** erfolgte durch *Leuckart-Wallach-Reaktion*⁸⁾, wobei unter den Reaktionsbedingungen zugleich Ringschluß zu (-)**6c** eintrat, dessen Hydrochlorid in EtOH eine spezifische Drehung von $[\alpha]_D^{20} = -133.5$ aufweist.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie für die Förderung dieser Untersuchungen.

Experimenteller Teil

1. *Allgemeine Angaben*: Elementaranalysen: Fachrichtung Organische und Instrumentelle Analytik der Universität des Saarlandes⁹⁾. – Spezifische Drehungen: Polarimeter 241, Perkin-Elmer. – Schmp.: Kofler-Heiztischmikroskop Thermopan, Firma Reichert, Wien. – 60-MHz-¹H-NMR: High Resolution NMR-Spektrometer R 24, Hitachi Perkin-Elmer, TMS int. Stand. Die Kopplungskonstanten lagen in den erwarteten Bereichen. – IR: Infrared Spectrophotometer 398, Perkin-Elmer.

2. 2-Diethylaminoethyl-2-phenyl-acetonitril (**1a**) und 2-Phenyl-2-(1-piperidylethyl)-acetonitril (**1b**)

Allgemeine Vorschrift: Zu 0.5 mol Phenylcyanoglycinate und 0.5 mol 2-Diethylamino- bzw. 2-(1-Piperidyl)-ethylchlorid in 150 ml absol. EtOH tropft man eine NaOC₂H₅-Lösung aus 1.1 mol Na und 880 ml EtOH so zu, daß die Innentemp. 50° erreicht. Nach beendeter Zugabe wird 1 h bei dieser Temp. gerührt,

dann zum Rückfluß erhitzt. Nach 1 h gibt man 0.1 mol NaOC_2H_5 in EtOH zu, kocht 16 h unter Rückfluß und läßt abkühlen. EtOH und entstandener Kohlensäurediethylester werden i. Vak. abgezogen, gebildetes Salz in der gerade ausreichenden Menge Wasser gelöst und die org. Phase abgetrennt. Die wäßrige Phase wird mehrmals mit CH_2Cl_2 extrahiert, die vereinigten org. Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird destilliert.

1a: Aus 94.6 g (0.5 mol) Phenylcyanessigester und 86.1 g (0.5 mol) 2-Diethylaminoethylchlorid · HCl; Ausb. 96.6 g (89.7 %). Sdp._{0.04} 98–112°, Lit.¹⁰⁾_{0.3} 118–120°. – ¹H-NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 7.3 (m; 5H arom.), 4.0 (t; 1H, CH), 2.7–1.7 (m; 8H, 4- CH_2 -), 1.0 (t; 6H, 2 CH_3). – IR: (NaCl-Film): 2800 (R_3N), 2240 (CN), 760, 700 cm^{-1} (aromat.). $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2$ (216.3).

1b: Aus 75.7 g (0.4 mol) Phenylcyanessigester und 73.6 g (0.4 mol) 2-(1-Piperidyl)-ethylchlorid · HCl; Ausb. 70.0 g (76.7 %). Sdp._{0.15} 120°, Schmp. 178° (Hydrochlorid, EtOH/Ether). – ¹H-NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 7.3 (m; 5H arom.), 4.0 (t; 1H, CH), 2.4–1.3 (m; 8H, 4- CH_2 -), 1.5 (m; 6H, 3- CH_2 -). – IR: (KBr): (Hydrochlorid): 2650, 2520 ($\text{R}_3\text{NH}^{\oplus}$), 2250 (CN), 760, 700 cm^{-1} (aromat.). – $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2 \cdot \text{HCl}$ (264.8) Ber. C 68.0 H 7.99 N 10.6 Gef. C 68.0 H 7.93 N 10.6.

3. 2-(2-Diethylaminoethyl)-2-phenyl-glutaronitril (**3a**) und 2-Phenyl-2-(1-piperidylethyl)-glutaronitril (**3b**)

Allgemeine Vorschrift: Zu 1 mol **1a/1b** gibt man 2 ml 5proz. NaOC_2H_5 -Lösung und läßt unter Rühren einen Überschuß (1.1 mol) Acrylnitril so eintropfen, daß die Innentemp. 50° nicht übersteigt. Nach beendeter Zugabe bleibt der Ansatz über Nacht stehen. Aufarbeitung durch Schütteln mit dem gleichen Vol. Wasser, Abtrennen der org. Phase und mehrmaliges Extrahieren der wäßrigen Phase mit CH_2Cl_2 . Nach Trocknen der vereinigten org. Phasen über Na_2SO_4 und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird destilliert.

3a: Aus 86.5 g (0.4 mol) **1a** Ausb. 96.3 g (89.3 %). Sdp._{0.5} 151°, Schmp. 156° (Hydrochlorid, EtOH/Ether). – ¹H-NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 7.3 (m; 5H, arom.), 2.7–1.8 (m; 12H, 6- CH_2 -), 0.9 (t; 6H, 2 CH_3). – IR: (NaCl-Film): 2810 (R_3N), 2240 (CN), 760, 700 cm^{-1} (aromat.). – $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_3 \cdot \text{HCl}$ (305.9) Ber. C 66.8 H 7.91 N 13.7 Gef. C 67.0 H 7.86 N 13.8.

3b: Aus 11.0 g (48 mmol) **1b** Ausb. 10.1 g (74.4 %). Sdp._{0.02} 160°, Schmp. 169° (Hydrochlorid, EtOH/Ether). – ¹H-NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 7.3 (m; 5H, arom.), 2.7–1.8 (m; 12H, 6- CH_2 -), 1.8–1.1 (m; 6H, 3- CH_2 -). – IR (KBr): (Hydrochlorid): 2640, 2540 ($\text{R}_3\text{NH}^{\oplus}$), 2250 (CN), 760, 700 cm^{-1} (aromat.). – $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3 \cdot \text{HCl}$ (317.9) Ber. C 68.0 H 7.61 N 13.2 Gef. C 68.0 H 7.58 N 13.1.

4. 3-(2-Diethylaminoethyl)-3-phenyl-piperidin-2,6-dion (**6a**) und 3-Phenyl-3-(1-piperidylethyl)-piperidin-2,6-dion (**6b**)

Allgemeine Vorschrift: In Anlehnung an Lit.¹¹⁾ werden die Glutaronitrile **3a/3b** in konz. HCl gelöst (10 g in 70 ml) und 8 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird HCl i. Vak. weitgehend entfernt. Den Rückstand löst man in wenig Wasser und alkalisieret mit 15proz. Na_2CO_3 -Lösung, bis das entspr. Piperindion ölig ausfällt. Das Öl wird mehrmals mit CH_2Cl_2 extrahiert. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wird das Lösungsmittel abgezogen, wobei die Piperindione kristallin anfallen. Umkristallisation aus Ethylacetat.

6a: Aus 12.8 g (48 mmol) **3a** Ausb. 9.5 g (69.3 %). Schmp. 124–126°, Lit.¹⁰⁾ 118–120° (Essigester/Ligroin). – ¹H-NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 8.8 (breit; 1H, NH), 7.3 (m; 5H, arom.), 2.8–1.8 (m; 12H, 6- CH_2 -), 1.0 (t; 6H, 2 CH_3). – IR (KBr): 2800 (R_3N), 1700, 1680 ($\text{O}=\text{C}-\text{N}-\text{C}=\text{O}$), 760, 690 cm^{-1} (aromat.). – $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ (288.4).

6b: Aus 10.0 g (36 mmol) **3b** Ausb. 7.0 g (65.6 %). Schmp. 123–125°. – ¹H-NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 8.5 (breit; 1H, NH), 7.3 (m; 5H, arom.), 2.8–1.8 (m; 12H, 6- CH_2 -), 1.8–1.1 (m; 6H, 3- CH_2 -). – IR

(KBr): 2800 (R_3N), 1710, 1700 ($O=C-N-C=O$), 740, 710 cm^{-1} (aromat.). – $C_{18}H_{24}N_2O_2$ (300.4) Ber. C 72.0 H 8.05 N 9.3 Gef. C 71.7 H 7.98 N 9.1.

5. 3-(3-Dimethylaminopropyl)-3-phenyl-piperidin-2,6-dion (**6c**) 2-/2-(1,3-Dioxolanyl)-ethyl-2-phenyl-acetonitril (**12**)

Zu einer $NaOC_2H_5$ -Lösung aus 4.8 g Na und 120 ml EtOH läßt man unter Rühren bei 60–70° 0.2 mol Phenylcyanessigester während 15 min zutropfen. Innerhalb der nächsten 30 min werden 0.22 mol 2-(2-Bromethyl)-1,3-dioxolan zugegeben, 2 h gerührt und weitere 19 h unter Rückfluß gekocht. Decarboxylierung erfolgt durch $NaOC_2H_5$ -Lösung (1.6 g Na, 40 ml EtOH) und 9 h Kochen unter Rückfluß. Nach Abziehen des Lösungsmittels und des entstandenen Kohlensäurediethylesters wird mit Eiswasser versetzt, die org. Phase abgetrennt und die mit Essigsäure neutralisierte wäßrige Phase mehrmals mit Ether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird destilliert.

Aus 38.0 g (0.2 mol) Phenylcyanessigester Ausb. 38.3 g (87.8 %), $Sdp_{0.01}$ 90°. – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.3 (m; 5H, aromat.), 4.8 (t; 1H, CH), 4.0–3.7 (m; 5H, $-O-CH_2-CH_2-O$ und CH), 2.3–1.6 (m; 4H, 2 $-CH_2-$). – IR (NaCl-Film): 2240 (CN), 1140 ($-C-O-C-$), 760, 700 cm^{-1} (aromat.). – $C_{13}H_{15}NO_2$ (217.3) Ber. C 71.9 H 6.96 N 6.4 Gef. C 71.6 H 6.86 N 6.3.

4-Cyano-4-/2-(1,3-dioxolanyl)-ethyl-4-phenyl-buttersäuremethylester (**13**)

Zu 0.14 mol **12** in 36 ml absol. MeOH werden 8 ml 5proz. $NaOCH_3$ -Lösung gegeben, die Mischung wird 15 min gerührt. Anschließend tropft man 0.16 mol Acrylsäuremethylester zu. Die Innentemp. soll dabei auf ca. 40° ansteigen. Der Ansatz bleibt über Nacht stehen. Aufarbeitung erfolgt nach Abziehen des Lösungsmittels durch Versetzen des Rückstands mit dem gleichen Vol. CH_2Cl_2 und Waschen der org. Phase mit Wasser. Die org. Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird destilliert. Aus 30.2 g (0.14 mol) **12** Ausb. 37.7 g (89.4 %). $Sdp_{0.15}$ 110° (Kugelrohr). – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.3 (m; 5H, aromat.), 4.8 (t; 1H, CH), 4.0–3.7 (m; 4H, $-O-CH_2-CH_2-O-$), 3.6 (s; 3H, OCH_3), 2.4–1.4 (m; 8H, 4 $-CH_2-$). – IR (NaCl-Film): 2230 (CN), 1730 (CO), 1140 ($-C-O-C-$), 760, 700 cm^{-1} (aromat.). – $C_{17}H_{21}NO_4$ (303.4) Ber. C 67.3 H 6.98 N 4.6 Gef. C 67.7 H 6.80 N 5.0.

4-Cyano-4-/2-(1,3-dioxolanyl)-ethyl-4-phenyl-buttersäure (**14**)

13 wird in der doppelt mol. Menge 10proz. methanol. KOH gelöst und 8 h bei 55° gerührt. Nach Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand in Wasser gelöst. Unter Eiskühlung bringt man die Lösung mit konz. HCl auf pH 1, wobei sich die Cyanobuttersäure ölig abscheidet. Das ölige Produkt wird mit Ether extrahiert und mit gesättigter $NaHCO_3$ -Lösung gereinigt. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wird der Ether i. Vak. entfernt.

Aus 14.9 g (49 mmol) **13** Ausb. 11.6 g (81.6 %). – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 10.3 (s; 1H, OH), 7.3 (m; 5H, aromat.), 4.3 (t; 1H, CH), 4.0–3.7 (m; 4H, $-O-CH_2-CH_2-O-$), 2.7–1.4 (m; 8H, 4 $-CH_2-$). – IR (NaCl-Film): 3000 (OH), 2240 (CN), 1720 (CO), 1150 ($-C-O-C-$), 770, 700 cm^{-1} (aromat.). – $C_{16}H_{19}NO_4$ (289.3).

3-(3-Dimethylaminopropyl)-3-phenyl-piperidin-2,6-dion (**6c**)

2.2 g **14** werden in einer Mischung aus 12 ml DMF, 2 ml 85proz. Ameisensäure und 1 ml konz. HCl im Ölbad auf 145° Innentemp. erhitzt und 17 h bei dieser Temp. gerührt. Nach Abkühlen versetzt man mit 20 ml Wasser und alkalisiert mit 15proz. Na_2CO_3 -Lösung, bis sich das Piperidindion ölig abscheidet. Das Produkt wird mit Essigester extrahiert. Nach Trocknen über Na_2SO_4 und Entfernen des Lösungsmittels wird destilliert. Umkristallisation aus Essigester.

Aus 2.2 g (7.6 mmol) **14** Ausb. 0.8 g (38.3 %). Sdp._{0.01} 110° (Kugelrohr), Schmp. 100–103°. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 9.3 (breit; 1H, NH), 7.3 (m; 5H, arom.), 2.7–1.2 (m; 10 H, 5 -CH₂-), 2.2 (s; 6H, 2 CH₃). – IR (KBr): 2780 (R₃N), 1710, 1700 (O=C–N–C=O), 760, 700 cm⁻¹ (aromat.). – C₁₆H₂₂N₂O₂ (274.4) Ber. C 70.0 H 8.08 N 10.2 Gef. C 69.9 H 8.09 N 10.2.

6. Basisch substituierte 2-Thienylacetonitrile **2b–2d**

Allgemeine Vorschrift: In Anlehnung an Lit.¹⁰⁾ werden 0.3 mol 2-Thienylacetonitril in 500 ml absol. Ether gelöst. Unter Feuchtigkeitsausschluß und Kühlung gibt man von 0.66 mol NaNH₂ (50proz. Suspension in Toluol) zunächst etwa 2/3 so zu, daß die Temp. der Mischung 10° nicht übersteigt. Es wird 2.5 h gerührt, dann 0.3 mol Alkylierungsmittel sowie restliches NaNH₂ portionsweise zugegeben, wobei die Temp. auf ca. 20° steigt. Nach Zugabe wird noch 3 h unter Rückfluß erhitzt. Aufarbeitung nach Abkühlen durch Zugabe von 200 ml Wasser, Abtrennen der org. Phase und Waschen mit Wasser. Nach Trocknen über Na₂SO₄ wird der Ether i. Vak. entfernt und der Rückstand i. Hochvak. destilliert.

2b: Aus 37.0 g (0.3 mol) 2-Thienylacetonitril und 55.0 g (0.3 mol) 2-(1-Piperidyl)-ethylchlorid-HCl Ausb. 52.0 g (73.9 %). Sdp._{0.005} 116–121°. Schmp. 134–135° (Hydrochlorid, EtOH/Ether). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.2 (m; 1H, arom.), 7.0 (m; 2H, arom.), 4.3 (t; 1H, CH), 2.6–1.8 (m; 8H, 4 -CH₂-), 1.8–1.3 (m; 6H, 3 -CH₂-). – IR (NaCl-Film): 2800 (R₃N), 2240 (CN). – C₁₃H₁₈N₂S·HCl (270.8) Ber. C 57.7 H 7.07 N 10.3 Gef. C 57.5 H 6.91 N 10.4.

2c: Aus 37.0 g (0.3 mol) 2-Thienylacetonitril und 52.2 g (0.3 mol) 3-Dimethylaminopropylchlorid-HCl Ausb. 40.2 g (64.3 % d. Th.). Sdp._{0.05} 125° (Kugelrohr), Schmp. 278° (Hydrochlorid, EtOH/Ether). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.3 (m; 1H, arom.), 7.0 (m; 2H, arom.), 4.2 (t; 1H, CH), 2.5–1.2 (m; 6H, 3 -CH₂-), 2.2 (s; 6H, 2 CH₃). – IR (KBr): (Hydrochlorid): 2580, 2460 (R₃NH⁺), 2220 (CN). C₁₁H₁₆N₂S (208.3).

2d: Aus 24.6 g (0.2 mol) 2-Thienylacetonitril und 37.3 g (0.2 mol) 3-Diethylaminopropylchlorid-HCl Ausb. 10.0 g (21.0 %). Sdp._{0.03} 97–112°. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.2 (m; 1H, arom.), 6.9 (m; 2H, arom.), 4.2 (t; 1H, CH), 2.7–1.3 (m; 10 H, 5 -CH₂-), 1.0 (t; 6H, 2 CH₃). – IR (NaCl-Film): 2780 (R₃N), 2220 (CN). C₁₃H₂₀N₂S (236.4).

7. Basisch substituierte 2-(2-Thienyl)-glutaronitrile **4b–4d**

Allgemeine Vorschrift: Zu 1 mol **2b–2c** gibt man 2 ml 5proz. NaOC₂H₅-Lösung und läßt unter Rühren 1.1 mol Acrylnitril so zutropfen, daß die Innentemp. 50° nicht übersteigt. Nach Zugabe bleibt der Ansatz über Nacht stehen. Aufarbeitung durch Schütteln mit dem gleichen Vol. Wasser, Abtrennen der org. Phase und mehrmaliges Extrahieren der wäßrigen Phase mit CH₂Cl₂. Nach Trocknen der vereinigten org. Phasen über Na₂SO₄ wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand i. Vak destilliert.

4b: Aus 39.0 g (0.17 mol) **2b** Ausb. 41.7 g (87.2 %). Sdp._{0.01} 170°, Schmp. 155–157° (Hydrochlorid, EtOH/Ether). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.4 (m; 1H, arom.), 7.2 (m; 2H, arom.), 2.8–1.9 (m; 12H, 6 -CH₂-), 1.8–1.3 (m; 6H, 3 -CH₂-). – IR (NaCl-Film): 2780 (R₃N), 2250 (CN). – C₁₆H₂₁N₃S·HCl (323.9) Ber. C 59.3 H 6.85 N 13.0 Gef. C 59.2 H 6.98 N 12.9.

4c: Aus 37.0 g (0.18 mol) **2c** Ausb. 38.0 g (81.8 %). Sdp._{0.01} 143–160° (Kugelrohr), Schmp. 277° (Hydrochlorid, EtOH/Ether). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.3 (m; 1H, arom.), 7.0 (m; 2H, arom.), 2.6–1.2 (m; 10 H, 5 -CH₂-), 2.2 (s; 6H, 2 CH₃). – IR (KBr): (Hydrochlorid): 2650, 2460 (R₃NH⁺), 2210 (CN). C₁₄H₁₉N₃S (261.4).

4d: Abweichend von der allg. Vorschrift wird **2d** in absol. EtOH gelöst (10 g in 10 ml), das vor der Aufarbeitung entfernt wird. Weitere Verfahrensweise wie allg. Vorschrift.

Aus 10.0 g (42 mmol) **2d** Ausb. 10.4 g (85.0 %). Sdp._{0.15} 115° (Kugelrohr). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.3 (m; 1H, arom.), 6.9 (m; 2H, arom.), 2.7–1.3 (m; 14H, 7 -CH₂-), 0.9 (t; 6H, 2 CH₃). – IR (NaCl-Film): 2790 (R₃N), 2220 (CN). C₁₆H₂₃N₃S (289.4).

8. Basisch substituierte 3-(2-Thienyl)-piperidindione **7b–7d**

Allgemeine Vorschrift: In Anlehnung an Lit.¹¹⁾ werden die Glutaronitrile **4b–4d** in einer Mischung aus 1 T. konz. HCl und 3 T. Eisessig gelöst (10 g in 240 ml) und 9.5 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten werden Eisessig und HCl i. Vak. weitgehend entfernt. Den Rückstand löst man in wenig Wasser und alkalisiert mit 15proz. Na₂CO₃-Lösung, bis das Piperidindion ölig ausfällt. Das Produkt wird mit CH₂Cl₂ extrahiert. Nach Trocknen über Na₂SO₄ wird das Lösungsmittel abgezogen, wobei **7b** kristallin anfällt. Umkristallisation aus Ethylacetat. Das zunächst ölige **7c** kristallisiert aus Essigester. **7d**-Base ist ölig, das Hydrochlorid ist fest.

7b: Aus 20.0 g (70 mmol) **4b** Ausb. 15.1 g (70.9 %). Schmp. 140–143°, Hydrochlorid: 231° (EtOH/Ether). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.9 (breit; 1H, NH), 7.3 (m; 1H, arom.), 7.0 (m; 2H, arom.), 2.9–2.0 (m; 12H, 6 -CH₂-), 2.0–1.2 (m; 6H 3 -CH₂-). – IR (KBr): (Hydrochlorid): 2640, 2540 (R₃NH[⊕]), 1710, 1700 cm⁻¹ (O=C–N–C=O). – C₁₆H₂₂N₂O₂S·HCl (342.9) Ber. C 56.0 H 6.76 N 8.2, Gef. C 56.0 H 6.71 N 8.1.

7c: Aus 22.0 g (84 mmol) **4c** Ausb. 14.3 g (60.6 %). Schmp. 94–95°. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 10.2 (breit; 1H, NH), 7.3 (m; 1H, arom.), 6.9 (m; 2H, arom.), 2.9–1.2 (m; 10H, 5 -CH₂-), 2.2 (s; 6H, 2 CH₃). – IR (KBr): 2800 (R₃N), 1710, 1690 cm⁻¹ (O=C–N–C=O). – C₁₄H₂₀N₂O₂S (280.4) Ber. C 60.0 H 7.19 N 10.0 Gef. C 60.0 H 7.20 N 9.9.

7d: Aus 5.0 g (19 mmol) **4d** Ausb. 3.9 g (70.5 %). Sdp._{0.3} 130° (Kugelrohr), Schmp. 159° (Hydrochlorid, EtOH/Ether). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.8 (breit; 1H, NH), 7.2 (m; 1H, arom.), 6.9 (m; 2H, arom.), 2.8–1.2 (m; 14H, 7 -CH₂-), 1.0 (t; 6H, 2 CH₃). – IR (KBr): (Hydrochlorid): 2600, 2500 (R₃NH[⊕]), 1730, 1680 cm⁻¹ (O=C–N–C=O). C₁₆H₂₄N₂O₂S·HCl (344.9) Ber. C 55.7 H 7.31 N 8.1 Gef. C 55.6 H 7.37 N 8.1.

9. Racematspaltung des 3-(2-Diethylaminoethyl)-3-phenylpiperidin-2,6-dions (**6a**) und des 3-(2-Diethylaminoethyl)-3-(2-thienyl)-piperidin-2,6-dions (**7a**)

Allgemeine Vorschrift: a mol der Piperidindione **6a** bzw. **7a** werden mit b mol (+)- bzw. (–)-Binaphthylphosphorsäure in c ml siedendem Isopropanol gelöst und heiß filtriert. Bei Raumtemp. kristallisiert innerhalb 24 h ein voluminöses Diastereomerensalz aus, das 3 x aus Isopropanol umkristallisiert wird. Zur Gewinnung der freien Piperidindione wird das Salz in wenig MeOH gelöst und durch 6N-HCl zerlegt, wobei die BNP kristallin anfällt. Die Suspension wird i. Vak. auf etwa 2/3 eingeeengt, die Säure abfiltriert und das klare Filtrat zur Trockne eingedampft. Die dabei kristallin anfallenden Hydrochloride der Piperidindione werden aus EtOH/Ether umkristallisiert.

(+)**6a**: Aus a = 8.4 g (29 mmol) (+)-angereichertem **6a**, b = 8.1 g (23 mmol) (–)-BNP, c = 3.3 l Isopropanol, Ausb. 3.5 g (43.2 %). Schmp. 184–186°, Schmp. (D.S.) 264–266°. [α]_D²⁰ = +143.9 (c = 0.222; EtOH). – C₁₇H₂₄N₂O₂·HCl (324.9) Ber. C 62.9 H 7.76 N 8.6 Gef. C 62.8 H 7.72 N 8.7.

(–)**6a**: Aus a = 14.4 g (50 mmol) **6a**, b = 10.5 g (30 mmol) (+)-BNP, c = 3.8 l Isopropanol, Ausb. 4.0 g (49.4 %). Schmp. 184–186°, Schmp. (D.S.) 264–266°. [α]_D²⁰ = –144.5 (c = 0.308; EtOH). C₁₇H₂₄N₂O₂·HCl (324.9) Ber. C 62.9 H 7.76 N 8.6 Gef. C 62.9 H 7.78 N 8.6.

(+)**7a**: Aus a = 12.4 g (42 mmol) (+)-angereichertem **7a**, b = 11.7 g (34 mmol) (–)-BNP, c = 3.2 l Isopropanol, Ausb. 2.2 g (26.1 %). Schmp. 185°, Schmp. (D.S.) 271°. [α]_D²⁰ = +122.5 (c = 0.314; EtOH). – C₁₅H₂₂N₂O₂S·HCl (330.9) Ber. C 54.5 H 7.01 N 8.5, Gef. C 54.5 H 6.97 N 8.6.

(-)**7a**: Aus a = 15.0 g (51 mmol) **7a**, b = 10.6 g (30 mmol) (+)-BNP, c = 1.3 l Isopropanol. Ausb. 1.2 g (14.2 %). Schmp. 184°, Schmp. (D.S.) 271°. $[\alpha]_D^{20} = -119.5$ (c = 0.266; EtOH). $C_{15}H_{22}N_2O_2S \cdot HCl$ (330.9) Ber. C 54.5 H 7.01 N 8.5 Gef. C 54.5 H 7.08 N 8.6.

10. *Racematspaltung des 3-Phenyl-3-(1-piperidylethyl)-piperidin-2,6-dions (6b) und des 3-(1-Piperidylethyl)-3-(2-thienyl)-piperidin-2,6-dions (7b)*

Allgemeine Vorschrift: a mol der Piperidindione **6b** bzw. **7b** werden mit b mol (+)- bzw. (-)-BNP in c ml siedendem MeOH gelöst und heiß filtriert. Zur Lösung gibt man portionsweise d ml Isopropanol. Bei -25° kristallisiert innerhalb einiger d ein Diastereomerensalz aus, das 2 x aus MeOH/Isopropanol umkristallisiert wird. Das Diastereomerensalz wird in MeOH und wenig konz. HCl gelöst und durch 6N-HCl zerlegt, wobei die BNP kristallin anfällt. Die Suspension wird i. Vak. auf etwa 2/3 eingengt, die Säure abfiltriert und das klare Filtrat zur Trockne eingedampft. Die dabei kristallin anfallenden Hydrochloride der Piperidindione werden aus EtOH/Ether umkristallisiert.

(+)**6b**: Aus a = 20.7 g (69 mmol) (+)-angereichertem **6b**, b = 19.2 g (55 mmol) (-)-BNP, c = 1.7 l MeOH, d = 2.5 l Isopropanol, Ausb. 6.1 g (37.5 %). Schmp. 253–255°, Schmp. (D.S.) 311°. $[\alpha]_D^{20} = +147.4$ (c = 0.248; EtOH). - $C_{18}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl$ (336.9) Ber. C 64.2 H 7.48 N 8.3 Gef. C 64.0 H 7.52 N 8.2.

(-)**6b**: Aus a = 29.0 g (97 mmol) **6b**, b = 20.2 g (58 mmol) (+)-BNP, c = 1.6 l MeOH, d = 3.0 l Isopropanol, Ausb. 6.9 g (42.4 %). Schmp. 252–255°, Schmp. (D.S.) 312°. $[\alpha]_D^{20} = -144.4$ (c = 0.237; EtOH). $C_{18}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl$ (336.9) Ber. C 64.2 H 7.48 N 8.3 Gef. C 64.4 H 7.40 N 8.2.

(+)**7b**: Aus a = 8.0 g (26 mmol) (+)-angereichertem **7b**, b = 5.2 g (15 mmol) (-)-BNP, c = 0.3 l MeOH, d = 2.6 l Isopropanol, Ausb. 1.6 g (23.8 %). Schmp. 247°, Schmp. (D.S.) 304°. $[\alpha]_D^{20} = +122.5$ (c = 0.292; EtOH). - $C_{16}H_{22}N_2O_2S \cdot HCl$ (342.9) Ber. C 56.0 H 6.76 N 8.2 Gef. C 55.8 H 6.86 N 8.3.

(-)**7b**: Aus a = 12.0 g (39 mmol) **7b**, b = 8.2 g (24 mmol) (+)-BNP, c = 0.5 l Methanol, d = 1.5 l Isopropanol, Ausb. 1.4 g (20.8 %). Schmp. 248°, Schmp. (D.S.) 303°. $[\alpha]_D^{20} = -122.4$ (c = 0.316; EtOH). - $C_{16}H_{22}N_2O_2S \cdot HCl$ (342.9) Ber. C 56.0 H 6.76 N 8.2 Gef. C 55.4 H 6.77 N 8.1.

11. *Synthese des (-)-3-(3-Dimethylaminopropyl)-3-phenylpiperidin-2,6-dions [(–)6c]*

Racematspaltung der 4-Cyano-4-[2-(1,3-Dioxolanyl)-ethyl]-4-phenylbuttersäure (14)

40 g **14** werden mit 25 g Chinin in 650 ml siedendem Ethylacetat gelöst und heiß filtriert. Nach dem Abkühlen versetzt man mit 250 ml Ether. Innerhalb 3 d fallen 13.3 g Diastereomerensalz aus, die 2 x aus Ethylacetat umkristallisiert werden. Schmp. (D.S.) 178°. Das Diastereomerensalz wird unter Eiskühlung in 18proz. HCl gerührt und anschließend (+)**14** mit Ether extrahiert. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wird der Ether i. Vak. entfernt.: (+)**14**: Ausb. 3.4 g (17.0 %). $[\alpha]_D^{20} = +9.5$ (c = 0.201; EtOH). $C_{16}H_{19}NO_4$ (289.4).

(-)-3-(3-Dimethylaminopropyl)-3-phenylpiperidin-2,6-dion [(–)6c]

3.4 g (+) **14** werden in einer Mischung aus 24 ml DMF, 4 ml 85proz. Ameisensäure und 2 ml konz. HCl so lange im Ölbad erhitzt, bis die Innentemp. 145° erreicht und anschließend 17 h bei dieser Temp. gerührt. Nach dem Abkühlen versetzt man mit 20 ml Wasser und alkalisiert mit 15proz. Na_2CO_3 -Lösung, bis sich das Piperidindion ölig abscheidet. Es wird mit Essigester extrahiert. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand destilliert.

(-)**6c**: Ausb. 1.1 g (34.1 %). Schmp. 227° (Hydrochlorid, EtOH/Ether). $[\alpha]_D^{20} = -133.5$ (c = 0.230; EtOH) (Hydrochlorid). $C_{16}H_{22}N_2O_2 \cdot HCl$ (310.8) Ber. C 61.8 H 7.46 N 9.0 Gef. C 61.7 H 7.38 N 9.1.

12. 3-Cyclohexyl-3-(2-diethylaminoethyl)-piperidin-2,6-dion (**8a**) und Enantiomere

2 g **6a** werden in 60 ml 4proz. HCl gelöst. Nach Zugabe von 2 g Rh/C (5 %) wird in einem 200-ml-Autoklav mit Glaseinsatz 4 h bei Raumtemp. und 40 bar hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, wobei **8a** kristallin als Hydrochlorid anfällt. Umkristallisation aus EtOH/Ether.

Aus 2.0 g (7 mmol) **6a** Ausb. 1.6 g (69.1 %). Schmp. 211°. – ¹H-NMR (Base) (CDCl₃): δ (ppm) = 9.0 (breit; 1H, NH), 2.8–2.2 (m; 8H, 4 -CH₂-), 2.2–0.9 (m; 15H, 7 -CH₂- und 1H, CH), 1.0 (t; 6H, 2 CH₃). – IR (KBr): (Hydrochlorid): 2580, 2490 (R₃NH[⊕]), 1710, 1690 cm⁻¹ (O=C–N–C=O). – C₁₇H₃₀N₂O₂·HCl (330.9) Ber. C 61.7 H 9.44 N 8.5 Gef. C 61.8 H 9.40 N 8.2.

(+)**8a** HCl: Aus 2.2 g (7 mmol) (+)**6a** HCl Ausb. 1.8 g (80.3 %). Schmp. 220° (Hydrochlorid, EtOH/Ether). [α]_D²⁰ = + 35.3 (c = 0.255; EtOH). C₁₇H₃₀N₂O₂·HCl (330.9) Ber. C 61.7 H 9.44 N 8.5 Gef. C 61.8 H 9.41 N 8.6.

(–)**8a** HCl: Aus 2.2 g (7 mmol) (–)**6a** HCl Ausb. 1.9 g (84.8 %). Schmp. 221° (Hydrochlorid, EtOH/Ether). [α]_D²⁰ = – 35.2 (c = 0.301; EtOH). C₁₇H₃₀N₂O₂·HCl (330.9) Ber. C 61.7 H 9.44 N 8.5 Gef. C 61.7 H 9.40 N 8.4.

13. 1-Methyl-3-phenyl-3-(1-piperidylethyl)-piperidin-2,6-dion (**9b**) und 1-Methyl-3-(1-piperidylethyl)-3-(2-thienyl)-piperidin-2,6-dion (**10b**) und Enantiomere

Allgemeine Vorschrift: Die Hydrochloride der Piperidin-2,6-dione **6b/7b** werden in absol. EtOH gelöst (1 g in 120 ml) und mit dem 10fachen Überschuß ether. Diazomethanlösung versetzt. Der Ansatz bleibt über Nacht stehen. Nach Entfernen des Lösungsmittels und überschüssigen Diazomethans i. Vak. wird destilliert.

9b: Aus 1.5 g (4.5 mmol) **6b** HCl Ausb. 1.0 g Base (71.2 %). Sdp_{0.1} 145° (Kugelrohr), Schmp. 225° (Hydrochlorid, EtOH/Ether). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.3 (m; 5H, arom.), 3.3 (s; 3H, N-CH₃), 2.7–1.9 (m; 12H, 6 -CH₂-), 1.8–1.2 (m; 6H, 3 -CH₂-). – IR (KBr): (Hydrochlorid): 2640, 2540 (R₃NH[⊕]), 1690, 1680 cm⁻¹ (O=C–N–C=O). – C₁₉H₂₆N₂O₂·HCl (350.9) Ber. C 65.0 H 7.76 N 8.0 Gef. C 65.1 H 7.59 N 7.9.

10b: Aus 0.5 g (1.5 mmol) **7b** HCl Ausb. 0.3 g Base (64.1 %). Sdp_{0.05} 150° (Kugelrohr), Schmp. 185° (Hydrochlorid, EtOH/Ether). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.3 (m; 1H, arom.), 6.9 (m; 2H, arom.), 3.2 (s; 3H, N-CH₃), 2.8–1.9 (m; 12H, 6 -CH₂-), 1.8–1.2 (m; 6H, 3 -CH₂-). – IR (KBr): (Hydrochlorid): 2620, 2500 (R₃NH[⊕]), 1690, 1680 cm⁻¹ (O=C–N–C=O). C₁₇H₂₄N₂O₂S·HCl (356.9) Ber. C 57.2 H 7.06 N 7.8 Gef. C 57.1 H 6.91 N 7.9.

(+)**9b**: Aus 0.5 g (1.5 mmol) (+)**6b** HCl Ausb. 0.4 g Base (85.7 %). Sdp_{0.1} 143° (Kugelrohr), Schmp. 196° (Hydrochlorid, EtOH/Ether). [α]_D²⁰ = + 147.4 (c = 0.231; EtOH) (Hydrochlorid). C₁₉H₂₆N₂O₂·HCl (350.9) Ber. C 65.0 H 7.76 N 8.0 Gef. C 64.6 H 7.58 N 7.9.

(–)**9b**: Aus 0.5 g (1.5 mmol) (–)**6b** HCl Ausb. 0.4 g Base (85.7 %). Sdp_{0.05} 130° (Kugelrohr), Schmp. 197° (Hydrochlorid, EtOH/Ether). [α]_D²⁰ = – 149.0 (c = 0.226; EtOH) (Hydrochlorid). C₁₉H₂₆N₂O₂·HCl (350.9) Ber. C 65.0 H 7.76 N 8.0 Gef. C 64.9 H 7.77 N 8.1.

(+)**10b**: Aus 0.5 g (1.5 mmol) (+)**7b** HCl Ausb. 0.45 g Base (96.3 %). Sdp_{0.05} 108° (Kugelrohr), Schmp. 205° (Hydrochlorid, EtOH/Ether). [α]_D²⁰ = +126.7 (c = 0.238; EtOH), (Hydrochlorid). C₁₇H₂₄N₂O₂S·HCl (356.9) Ber. C 57.2 H 7.06 N 7.8 Gef. C 56.8 H 6.97 N 7.8.

(–)**10b**: Aus 0.5 g (1.5 mmol) (–)**7b** HCl Ausb. 0.4 g Base (85.6 %). Sdp_{0.3} 135° (Kugelrohr), Schmp. 204° (Hydrochlorid, EtOH/Ether). [α]_D²⁰ = – 123.6 (c = 0.280; EtOH) (Hydrochlorid). C₁₇H₂₄N₂O₂S·HCl (356.9) Ber. C 57.2 H 7.06 N 7.8 Gef. C 56.9 H 7.08 N 7.4.

Literatur

- 1 3. Mitt.: J. Knabe, H. P. Büch und D. Reischig, Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 614 (1984).
- 2 P. A. J. Janssen, C. J. E. Niemegeers, K. H. L. Schellekens, P. Demoen, F. M. Lenaerts, J. M. van Nueten, I. van Wijngaarden und J. Brugmans, *Arzneim. Forsch.* 21, 1365 (1971).
- 3 R. De Smedt, E. Rodrigus, R. Debandt und J. Brugmans, *J. Clin. Pharmacol.* 10, 207 (1970).
- 4 R. Dom, R. van Lommel und F. Baro, *Acta Psychiat. Scand.* 49, 563 (1973).
- 5 J. Jacques, D. Fouquey und R. Viterbo, *Tetrahedron Lett.* 1971, 4617.
- 6 R. Branchini, G. Casini, M. Ferappi und S. Gulinelli, *Farmaco Ed. Sci.* 15, 734 (1960).
- 7 J. Knabe und D. Reischig, Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 353 (1984).
- 8 H. Ruschig und K. Schmitt, *Chem. Ber.* 88, 875 (1955).
- 9 W. Walisch, *Chem. Ber.* 94, 2314 (1961).
- 10 E. Tagmann, E. Sury und K. Hoffmann, *Helv. Chim. Acta* 35, 1235 (1952).
- 11 B. Hermans, P. van Daele, C. van de Westeringh, C. van der Eycken, J. Boey, J. Dockx und P. A. J. Janssen, *J. Med. Chem.* 11, 797 (1986).

[Ph 294]

 Arch. Pharm. (Weinheim) 320, 1042–1050 (1987)

Neuropsychotrope Aktivität dopaminanaloger Bicyclo[2.2.1]-heptane

Klaus Rehse*, Peter Sparfeldt und Wolfgang Kehr**

 Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin*, Königin-Luise-Str. 2+4, 1000 Berlin 33
 und

Department für Neuropsychopharmakologie der Schering AG, Berlin**

 Eingegangen am 22. Januar 1987

In den Titelverbindungen liegen Derivate des Dopamins in schiefekliptischer Form sterisch fixiert vor. **5a**, **b** und **6a**, **b** erreichen nach intraperitonealer Applikation das Gehirn von Ratten und hemmen in Stammhirn- und Rindenarealen die Dopa- und 5-Hydroxytryptophansynthese. Gleichzeitig wird der Catecholamin- und Serotoninumsatz (5-HT) verlangsamt. 3-exo-(3,4-Dimethoxyphenyl)-N,N-dimethyl-bicyclo[2.2.1]heptan-2-endo-amin (**5a**) hemmt in vivo die Wiederaufnahme von Serotonin in zentrale Neuronen in der Größenordnung des Antidepressivums Imipramin.

Neuropsychotropic Activity of Dopamine Analogous Bicyclo[2.2.1]heptanes

The title compounds are derivatives of the neurotransmitter dopamine, which show a sterically fixed ecliptic conformation. When applied intraperitoneally **5a**, **b** and **6a**, **b** reach the brain of rats and inhibit the synthesis of dopa and 5-hydroxytryptophan. The turnover of catecholamines and serotonin (5-HT) is decreased to a similar extent. The brain levels of the transmitters therefore remain fairly normal. The do-