

Zusammenfassung.

Durch katalytische Reduktion von 1,1-Dimethyl-cyclohexanon-(4)-essigsäureester-(3) unter verschiedenen Bedingungen wurden die beiden stereoisomeren Oxyester hergestellt. Aus diesen erhielt man die entsprechenden Lactone und die eine Oxsäure. Die Zuteilung der cis- bzw. trans-Form wurde auf Grund der verschieden grossen Beständigkeit der Oxyester und der Lactone vorgenommen. Allo-cyclogeraniumsäureester wurde sowohl aus dem cis-Oxyester durch direkte Wasserabspaltung als auch aus dem cis-Lacton über den γ -Chloresther gewonnen. Die synthetische Allo-cyclogeraniumsäure ist identisch mit der von *Ch. A. Vodoz & H. Schinz* beschriebenen Verbindung, welche bei der Cyclisation von mit β, γ -ungesättigten Isomeren vermengter Geraniumsäure entsteht.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

152. Über Alkylenimin-Derivate.

1. Mitteilung¹⁾.

Über in 3-Stellung basisch substituierte Pyrrolidin-, Piperidin-
und Hexamethylenimin-Derivate

von E. Tagmann, E. Sury und K. Hoffmann.

(19. IV. 52.)

In einer früheren Arbeit²⁾ haben wir uns mit der Anlagerung von Acrylsäurenitril an eine Reihe von Verbindungen mit aktiven Methingruppen befasst und gelangten durch intramolekulare Acylierung an die vorhandenen aromatischen Ringe zu interessanten spiro-cyclischen Derivaten des Fluoranthens. Wir haben dieses Gebiet in anderer Richtung weiterbearbeitet und sind so u. a. zu neuen, in pharmazeutischer Hinsicht interessanten Alkylenimin-Abkömmlingen gelangt, über die wir in den folgenden Mitteilungen berichten möchten, insbesondere auch deshalb, weil kürzlich mehrere Veröffentlichungen eines amerikanischen Arbeitskreises³⁾ über die Herstellung

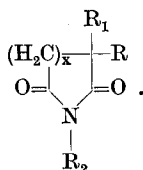
¹⁾ Auszugsweise vorgetragen von *K. Hoffmann* am XIIth International Congress of Pure and Applied Chemistry, 10.—13. September 1951, New York, und an der Winterversammlung der Schweiz. Chem. Gesellschaft vom 24. Februar 1952, Fribourg.

²⁾ *K. Hoffmann & E. Tagmann*, *Helv.* **32**, 1470 (1949).

³⁾ *C. A. Miller & L. M. Long*, *Am. Soc.* **73**, 4895 (1951); *C. A. Miller, H. I. Scholl & L. M. Long*, *Am. Soc.* **73**, 5608 (1951); *G. Chen, R. Portman et al.*, *J. Pharmacol. & Exp. Therapeutics* **103**, 54 (1951).

und die pharmakologischen Eigenschaften substituierter 2,5-Dioxo-pyrrolidine erschienen sind.

Wir haben uns die Aufgabe gestellt, Alkylenimine herzustellen, die in den beiden α -Stellungen zum Ringstickstoffatom je eine Oxo-gruppe und in der β -Stellung einen basischen Substituenten tragen, d. h. Verbindungen vom allgemeinen Typus



$x = 1, 2, 3$; R = Phenyl, Naphtyl, Pyridyl usw.; R_1 = basischer Substituent;
 $\text{R}_2 = \text{H}$, basischer Substituent.

In erster Linie beschäftigten wir uns mit der Herstellung der 6-gliedrigen ($x = 2$) Ringderivate. Die bemerkenswerten pharmakologischen Resultate haben uns dann veranlasst, auch entsprechende 5- und 7-gliedrige Ringe darzustellen.

Während eine Anzahl von 2,6-Dioxo-piperidinen — die auch als Glutarsäureimide aufzufassen sind — mit nur einem Substituenten an einem der fünf Ringkohlenstoffatome bekannt sind, wurden bis heute nur wenige Vertreter, die zwei Substituenten in der 3-Stellung tragen^{1) 2)}, hergestellt.

Die Wege, die wir zur Gewinnung dieser Verbindungen eingeschlagen haben, sind aus Schema 1 ersichtlich.

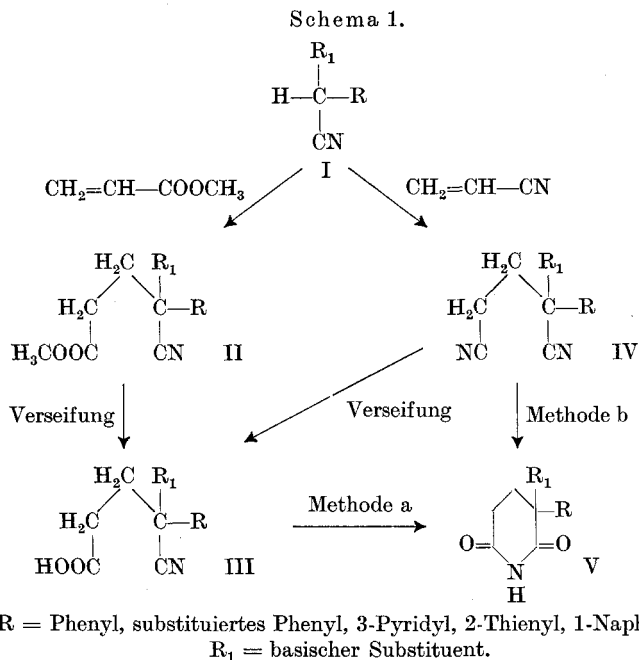
Basisch substituierte Essigsäurenitrile I mit einem beweglichen Wasserstoffatom in α -Stellung zur Nitrilgruppe wurden durch *Michael*-Kondensation³⁾ mittels Acrylsäure-methylester in Nitrilester II übergeführt und diese zu Nitrilcarbonsäuren III verseift. Durch Ringschluss mittels elektrophiler Reagenzien, wie Schwefelsäure, in Eisessig oder Acetanhydrid gelangten wir zu den Glutarsäureimiden V (Methode a). In analoger Weise konnten mittels Acrylsäurenitril die α, α -disubstituierten Glutarsäuredinitrile IV gewonnen werden, die sich in alkalischen Medien zu den Nitrilcarbonsäuren III verseifen liessen. Es erwies sich aber auch als möglich, die Dinitrile IV direkt in einer Reaktionsstufe in die entsprechenden Imide überzuführen (Methode b). In dieser Weise sind 3,3-disubstituierte Glutar-

¹⁾ Vgl. dazu *E. Blaise*, Bl. [3] **21**, 628 (1899); *F. Tiemann*, B. **30**, 255 (1897); *N. Kishner*, C. Z. **1912**, I, 1002; *J. J. Trivedi* et al., J. Univers. Bombay **10**, Pt 5, 135 (1942); C. A. **37**, 622³ (1943); *F. Salmon-Legagneur*, C. r. **213**, 182 (1941).

²⁾ Nach der Abfassung dieses Manuskriptes sind wir auf eine weitere Arbeit von *F. Salmon-Legagneur* gestossen [C. r. **234**, 1060 (1952)], in welcher u. a. 3-Phenyl-3-alkyl-2,6-dioxo-piperidine beschrieben wurden, über welche wir demnächst berichten werden.

³⁾ Vgl. dazu z. B. die zusammenfassenden Darstellungen von *H. A. Bruson*, Organic reactions **5**, 79 (1949); *O. Bayer*, Fiat Review **36**, 185 (1947).

säureimide leicht zugänglich geworden. Da diese sich auch ohne Schwierigkeiten zu den entsprechenden Piperidin-Derivaten reduzieren lassen — beispielsweise mittels Lithiumaluminiumhydrid — ist auch die Herstellung 3,3-disubstituierter Piperidin-Derivate vereinfacht worden.



In der Tab. I (S. 1238) sind die von uns hergestellten 2,6-Dioxo-piperidine mit einem basischen Substituenten in der 3-Stellung aufgeführt.

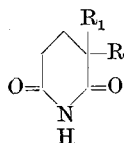
Einer der Konstitutionsbeweise für einen Vertreter dieser 3,3-disubstituierten 2,6-Dioxo-piperidine wurde auf dem im Schema 2 (S. 1239) dargelegten Weg erbracht.

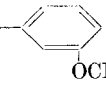
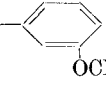
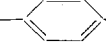
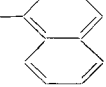
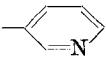
3-Phenyl-3-(β -diäthylamino-äthyl)-2,6-dioxo-piperidin (V) — hergestellt durch Verseifung und nachfolgenden Ringschluss aus γ -Phenyl- γ -cyano- γ -(β' -diäthylamino-äthyl)-buttersäure-methylester — wurde durch Reduktion mittels Lithiumaluminiumhydrid nach der Methode von A. Uffer & E. Schlittler¹⁾ in das 3-Phenyl-3-(β -diäthylamino-äthyl)-piperidin (VII) übergeführt. Andererseits gelangten wir, ausgehend von II durch hydrierenden Ringschluss mittels Raney-Nickel in Gegenwart von Ammoniak, zum 5-Phenyl-5-(β -diäthylamino-äthyl)-piperidon-(2) (VI), das durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in das Piperidin-Derivat VII übergang. Diese beiden, auf verschiedenem Wege hergestellten Piperidin-Derivate VII

¹⁾ Helv. 31, 1397 (1948).

Tabelle I.

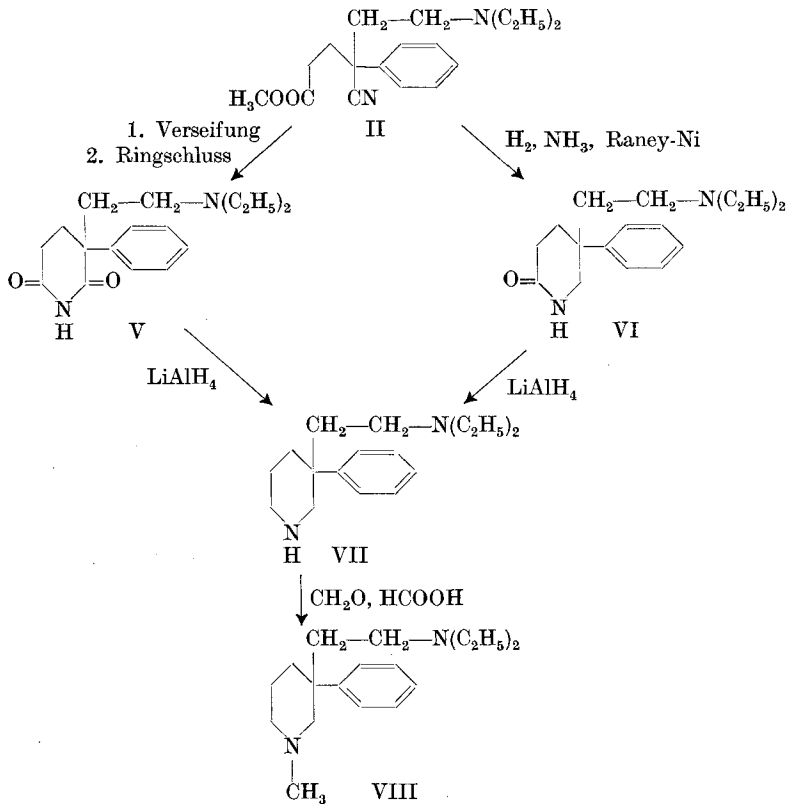
2,6-Dioxo-piperidine mit basischem Substituenten in 3-Stellung.



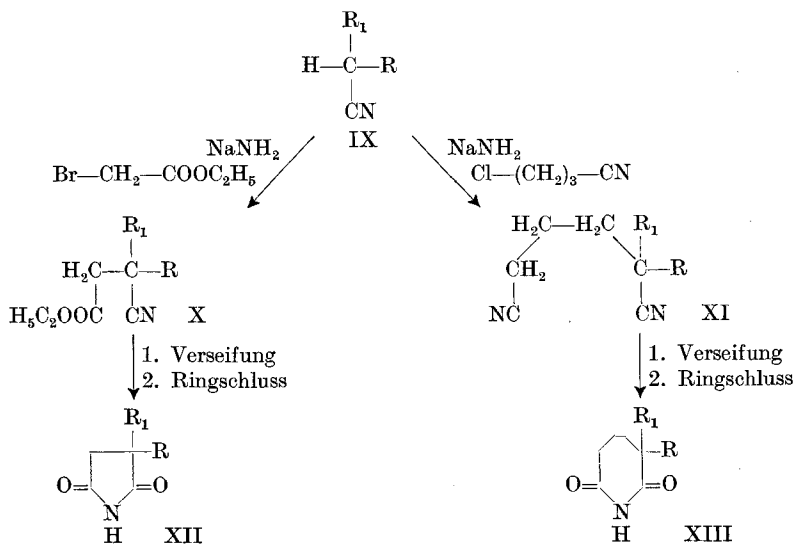
Nr.	R	R ₁	Herstellung nach Methode
a	C ₆ H ₅	—CH ₂ —CH ₂ —N(CH ₃) ₂	a
b	C ₆ H ₅	—CH ₂ —CH ₂ —N(C ₂ H ₅) ₂	a
c	C ₆ H ₅	—(CH ₂) ₃ —N(C ₂ H ₅) ₂	b
d	C ₆ H ₅	—CH ₂ — $\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}$ —N(CH ₃) ₂	a
e	C ₆ H ₅	—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —N 	a
f	C ₆ H ₅	—CH ₂ —CH ₂ —N $\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}$ $\begin{cases} \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{cases}$	a
g		—CH ₂ —CH ₂ —N(CH ₃) ₂	a
h		—CH ₂ —CH ₂ —N(C ₂ H ₅) ₂	a
i		—CH ₂ —CH ₂ —N(C ₂ H ₅) ₂	a
k		—CH ₂ —CH ₂ —N(C ₂ H ₅) ₂	b
l		—CH ₂ —CH ₂ —N(C ₂ H ₅) ₂	a
m		—CH ₂ —CH ₂ —N(CH ₃) ₂	b

zeigten gleichen Siedepunkt und gleiche Analyse. Auch die daraus hergestellten Dipikrate waren nach Analyse, Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt identisch. Ausserdem lieferten die beiden N-Methyl-Derivate VIII — hergestellt durch Methylierung mittels Formaldehyd und Ameisensäure aus den beiden Piperidin-Derivaten VII — Dihydrochloride, die sich nach Schmelzpunkt und Mischprobe ebenfalls als identisch erwiesen.

Schema 2.

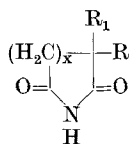


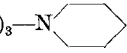
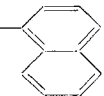
Schema 3.



Die Herstellung der entsprechenden 5- und 7-gliedrigen Ring-derivate erfolgte analog (vgl. Schema 3), indem ein durch einen basischen Alkylrest monosubstituiertes Benzylcyanid in Gegenwart von Natriumamid mit Bromessigester bzw. γ -Chlorbutyronitril kondensiert wurde. Durch Verseifung und nachfolgenden Ringschluss gelangten wir — teils aber nur mit schlechter Ausbeute — zu den 2,5-Dioxo-pyrrolidin- bzw. 2,7-Dioxo-hexamethylenimin-Derivaten (Verbindungen vom Typus XII und XIII). Die so hergestellten Vertreter sind in der Tab. II zusammengestellt.

Tabelle II.

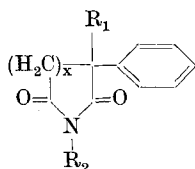


Nr.	R	x	R ₁
n	C ₆ H ₅	1	—CH ₂ —CH ₂ —N(C ₂ H ₅) ₂
o	C ₆ H ₅	1	—(CH ₂) ₃ —N(C ₂ H ₅) ₂
p	C ₆ H ₅	1	—(CH ₂) ₃ —N— 
q		1	—CH ₂ —CH ₂ —N(C ₂ H ₅) ₂
r	C ₆ H ₅	3	—CH ₂ —CH ₂ —N(C ₂ H ₅) ₂

Durch Alkylierung mittels eines Aminoalkylhalogenids und Natriumamid als Kondensationsmittel liessen sich aus den N-unsubstituierten Imiden die entsprechenden, in der Tab. III aufgeführten N-substituierten Derivate herstellen.

Tabelle III.

1,3-basisch disubstituierte Imide.



Nr.	x	R ₁ = R ₂	Nr.	x	R ₁ = R ₂
s	1	—CH ₂ —CH ₂ —N(C ₂ H ₅) ₂	v	2	—CH ₂ —CH ₂ —N(C ₂ H ₅) ₂
t	1	—(CH ₂) ₃ —N(C ₂ H ₅) ₂	w	2	—(CH ₂) ₃ —N(C ₂ H ₅) ₂
u	1	—(CH ₂) ₃ —N— 	x	2	—CH ₂ —CH ₂ —N—CH— CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂

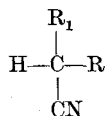
Die pharmakologische Prüfung¹⁾ dieser Dioxopiperidin-Derivate hat das überraschende Ergebnis gezeigt, dass einer Anzahl dieser Verbindungen eine ausgesprochene atropinartige Wirkung zukommt. Besonders die Verbindung b der Tab. I, in der Form des leicht wasserlöslichen Hydrochlorids, besitzt eine starke und spezifische parasympathicolytische Wirkung.

Experimenteller Teil^{2) 3)}.

A. Die Aminoalkylierung von Acetonitrilen mit beweglichem Wasserstoffatom in α -Stellung zur Nitrilgruppe (vgl. Verbindungstypus I im Schema 1) geschah nach folgender allgemeiner Methode:

1,0 Mol des Nitrils wurde in 500 cm³ absolutem Äther gelöst und mit 1,1 Mol pulverisiertem Natriumamid unter Rühren und in Stickstoffatmosphäre versetzt. Unter äusserer Kühlung mit Eis liess man dann 1,0 Mol des Chloralkyl-dialkylamins in der Weise zutropfen, dass die Innentemperatur 30–35° nicht überstieg, und hielt dann nach beendeter Reaktion noch während ca. 1 Std. am Rückfluss. Das nicht umgesetzte Natriumamid wurde durch vorsichtige Zugabe von Wasser zersetzt, die ätherische Lösung abgetrennt, mit Wasser gewaschen, über Pottasche getrocknet, das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand unter vermindertem Druck destilliert. Diese einfach basisch substituierten Nitrile destillieren als farblose Öle und zeigen die in der Tab. IV aufgeführten Siedepunkte.

Tabelle IV⁴⁾.



(Verbindungstypus I, Schema 1)

Nr.	Kp.	(mm)	Nr.	Kp.	(mm)
a	109–115°	(0,35)	g	137–142°	(0,9)
b	118–130°	(0,3)	h	144–152°	(0,9)
c	121–125°	(0,15)	i	130–134°	(0,4)
d	109–111°	(0,3)	k	156–160°	(0,15)
e	146–151°	(0,3)	l	95–106°	(0,3)
f	147–151°	(0,3)	m	112–116°	(0,15) ⁵⁾

B. Die *Michael*-Kondensation zwischen den aminoalkylierten Acetonitrilen und Acrylsäure-methylester bzw. Acrylsäure-nitril (vgl. Verbindungstypen II und IV in Schema 1) geschah nach folgender Methode:

¹⁾ Ausgeführt durch H. J. Bein & J. Tripod in den biologischen Laboratorien der wissenschaftlichen Abteilung. Eine ausführliche Mitteilung erfolgt andernorts.

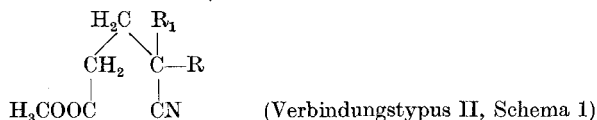
²⁾ Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

³⁾ Die Analysenpräparate wurden im Hochvakuum 6 Std. über P₂O₅ bei 65–70° getrocknet.

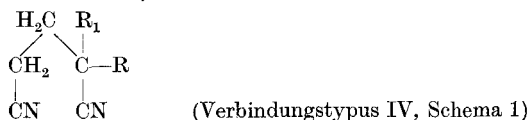
⁴⁾ R und R₁ entsprechen in ihrer Bedeutung den Substituenten, welche in Tab. I aufgeführt sind.

⁵⁾ Die Alkylierung von Pyridyl-(3)-acetonitril mittels β -Chloräthyl-dimethylamin und NaNH₂ erfolgte erst in Benzol als Lösungsmittel bei einer Temperatur von 70–80°.

1,0 Mol des basisch substituierten Acetonitrils wurde in 250—300 cm³ Dioxan gelöst und 3–5 cm³ einer 52-proz. tert.-butanolischen Lösung von „Triton B“ (Trimethylbenzyl-ammoniumhydroxyd) zugefügt. Bei einer Reaktionstemperatur von 75–90° liess man unter Rühren 1,1 Mol Acrylsäure-methylester, bzw. Acrylsäure-nitril zutropfen und hielt dann während einer weiteren Std. bei dieser Temperatur. Nach dem Abkühlen verdünnte man mit Wasser, extrahierte mit Äther, wusch die Ätherlösung mit Wasser, trocknete über Pottasche, dampfte das Lösungsmittel ab und destillierte den Rückstand im Hochvakuum. Die erhaltenen Nitrilester bzw. Dinitrile destillierten als farblose, viskose Öle und zeigten die in den Tab. V und VI zusammengestellten Sdp.

Tabelle V¹⁾.

Nr.	Kp.	(mm)	Nr.	Kp.	(mm)
a	147—148°	(0,45)	g	165—168°	(0,7)
b	160—178°	(0,5)	h	168—175°	(0,7)
e	181—182°	(0,5)	i	187—190°	(0,7)

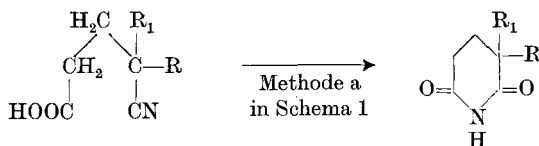
Tabelle VI¹⁾.

Nr.	Kp.	(mm)	Nr.	Kp.	(mm)
c	158—164°	(0,3)	k	192—199°	(0,15)
d	160—162°	(0,3)	l	160—163°	(0,3)
f	187—192°	(0,15)	m	174—183°	(0,18)

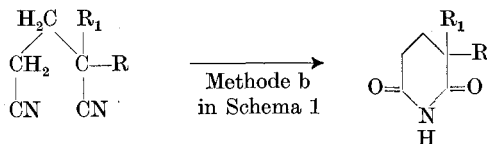
C. Die Verseifung der Estergruppe der in der Tab. V aufgeführten Nitrilcarbonsäureester wurde entweder durch einstündiges Kochen am Rückfluss mit methanolischer Kalilauge oder durch drei- bis vierstündiges Kochen am Rückfluss in Eisessig und konz. Salzsäure durchgeführt. Die Verseifung der in der Tab. VI aufgeführten Dinitrile — insofern diese nicht selbst direkt in die entsprechenden Dioxo-piperidin-Derivate übergeführt wurden — zu den entsprechenden Nitrilcarbonsäuren geschah durch mehrstündiges Kochen am Rückfluss mit konz. Salzsäure in Eisessig.

D. Der Ringschluss zu den in der Tab. I aufgeführten 2,6-Dioxo-piperidinen erfolgte, ausgehend von den rohen Nitrilcarbonsäuren (Verbindungstypus III, Schema 1) oder Dinitrilen (Verbindungstypus IV, Schema 1), durch Erhitzen derselben in Eisessig oder Acetanhydrid und eventueller Zugabe von konz. Schwefelsäure. Die Reaktionsbedingungen, die bei diesen Ringschlüssen eingehalten wurden, sind den Tab. VII und VIII zu entnehmen. In Tab. VII sind die Reaktionsbedingungen für diejenigen Ringschlüsse genannt, die mit Nitrilcarbonsäuren durchgeführt wurden (Methode a in Schema 1), während in Tab. VIII diejenigen Ringschlüsse aufgeführt sind, welche mit Dinitrilen durchgeführt wurden (Methode b in Schema 1).

¹⁾ R und R₁ entsprechen in ihrer Bedeutung den Substituenten, welche in Tab. I aufgeführt sind.

Tabelle VII¹⁾.

Nr.	Lösungsmittel	Reagens	Temperatur	Dauer (Minuten)
a	AcOH + Ac ₂ O (1:1)	H ₂ SO ₄	100°	10
b	Ac ₂ O	Ac ₂ O	Rückfluss	120
d	AcOH	H ₂ SO ₄	100°	5
e	AcOH + Ac ₂ O (1:1)	H ₂ SO ₄	110—120°	10
f	Ac ₂ O	Ac ₂ O	Rückfluss	360
g	AcOH	H ₂ SO ₄	100°	30
h	AcOH	H ₂ SO ₄	100—110°	10
i	AcOH	H ₂ SO ₄	110—120°	10
l	Ac ₂ O	Ac ₂ O	Rückfluss	720

Tabelle VIII¹⁾.

Nr.	Lösungsmittel	Reagens	Temperatur	Dauer (Minuten)
c	AcOH	H ₂ SO ₄	120—130°	10
k	AcOH	HCl konz.	Rückfluss	360
m	AcOH	H ₂ SO ₄	125—135°	10

Die Aufarbeitung der Reaktionsgemische geschah derart, dass nach dem Abkühlen auf Eis gegossen, hierauf mit Alkali auf ein pH von 8—9 eingestellt, das Ganze mit Essigester oder Chloroform extrahiert, das Lösungsmittel mit verdünnter Sodalösung und Wasser gewaschen, über Pottasche getrocknet und abgedampft wurde. Der in der Regel kristallin anfallende Rückstand wurde umkristallisiert und, falls er als Öl erhalten wurde, im Hochvakuum destilliert. Die Herstellung der Hydrochloride bzw. der Jodmethyle erfolgte auf übliche Weise durch Lösen der Basen in Essigester und Zugabe einer äquivalenten Menge von Salzsäure, gelöst in Essigester, bzw. durch Zugabe von Methyljodid und Erhitzen des Reaktionsgemisches im Rohr während 1 Std. auf 60—70°.

Die Eigenschaften und Analysenergebnisse der hergestellten 2,6-Dioxo-piperidine sowie diejenigen der daraus erhaltenen Derivate sind in den Tab. IX und X zusammengestellt.

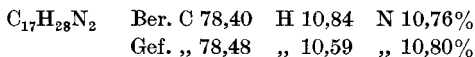
¹⁾ R und R₁ entsprechen in ihrer Bedeutung den Substituenten, welche in Tab. I aufgeführt sind.

Tabelle IX.

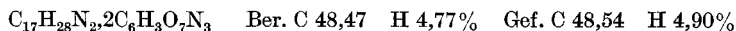
Nr.	Smp.	umkrist. aus	Sdp. (mm)	Hydrochlorid		Jodmethylat	
				Smp.	umkrist. aus	Smp.	umkrist. aus
a	138–140°	Essigester-Ligroin	—	220–225°	Methanol-Essigester	217–220°	Methanol-Essigester
b	118–120°	Essigester-Ligroin	—	172–175°	Methanol-Essigester	200–202°	Methanol-Essigester
c			198–205° (0,2)	187–190°	Aceton-Essigester		
d	170–172°	Essigester-Ligroin		245–249°	Aceton-Essigester		
e			198–204° (0,2)	110–113°	Methanol-Essigester		
f	97–98°	Aceton-Iso-propyläther		231–237°	Methanol-Essigester		
g	158–160°	Essigester		212–214°	Methanol-Essigester		
h	118–120°	Essigester-Ligroin	198–204° (0,1)	188–190°	Methanol-Essigester		
i	136–141°	Essigester-Ligroin		187–189°	Methanol-Essigester		
k	164– 164,5°	Aceton-Essigester		232–234°	Methanol-Essigester		
l	116–123°	Aceton-Iso-propyläther	182–190° (0,1)	149–151°	Aceton-Essigester		
m	105–107°	Essigester	195–200° (0,1)	150–156° 1)	Methanol-Essigester		

E. Konstitutionsbeweis (vgl. Schema 2).

3-Phenyl-3-(β -diäthylamino-äthyl)-piperidin: 26,4 g 3-Phenyl-3-(β -diäthylamino-äthyl)-2,6-dioxopiperidin wurden im Soxhlet mit Äther extrahiert, wobei die Ätherlösung mit der darin enthaltenen Substanz zu 3,8 g Lithiumaluminiumhydrid, gelöst in 500 cm³ abs. Äther, zutropfte. Die Reduktion war nach 12 Std. beendet. Nach üblicher Aufarbeitungsmethode erhielt man das 3-Phenyl-3-(β -diäthylamino-äthyl)-piperidin als farbloses Öl vom Kp. 130–136° (0,3 mm):



Das auf übliche Weise hergestellte Dipikrat schmilzt, umkristallisiert aus Aceton-Essigester, bei 184–188°:



Dieses Dipikrat zeigte den gleichen Smp. wie das Pikrat, welches aus der durch Reduktion des 5-Phenyl-5-(β -diäthylamino-äthyl)-piperidon-(2) erhaltenen Base hergestellt wurde, und ergab bei der Mischprobe keine Depression.

1-Methyl-3-phenyl-3-(β -diäthylamino-äthyl)-piperidin: 4,5 g 3-Phenyl-3-(β -diäthylamino-äthyl)-piperidin wurden durch einstündiges Erwärmen auf 80–90° mit 3 cm³ 98-proz. Ameisensäure und 6 cm³ 40-proz. Formaldehydlösung in das 1-Methyl-

1) Es handelt sich um das Dihydrochlorid.

Tabelle X.

Nr.	Analysiert wurde	Bruttoformel	Berechnet				Gefunden			
			C %	H %	N %	Cl' %	C %	H %	N %	Cl' %
a	Base	$C_{15}H_{20}O_2N_2$	69,20	7,74	10,76		69,26	7,84	10,92	
	Hydrochlorid	$C_{15}H_{21}O_2N_2Cl$	60,70	7,13		11,95	60,50	7,27		11,89
	Jodmethylat	$C_{16}H_{23}O_2N_2J$	44,77	5,76			44,88	5,77		
b	Base	$C_{17}H_{24}O_2N_2$	70,80	8,39			70,68	8,55		
	Hydrochlorid	$C_{17}H_{25}O_2N_2Cl$	62,85	7,76	8,62		62,98	7,81	8,79	
	Jodmethylat	$C_{18}H_{27}O_2N_2J$	50,24	6,32			50,46	6,48		
c	Hydrochlorid	$C_{18}H_{27}O_2N_2Cl$			8,27	10,46			8,04	10,96
d	Base	$C_{16}H_{22}O_2N_2$	70,04	8,08			69,76	7,99		
	Hydrochlorid	$C_{16}H_{23}O_2N_2Cl$	61,82	7,46			61,49	7,48		
e	Base	$C_{19}H_{26}O_2N_2$	72,58	8,34	8,91		72,35	8,53	8,81	
f	Base	$C_{21}H_{30}O_2N_2$	73,64	8,83			73,33	8,98		
	Hydrochlorid	$C_{21}H_{31}O_2N_2Cl$			7,39	9,36			7,20	9,49
g	Base	$C_{16}H_{22}O_2N_2$	66,18	7,64	9,65		65,92	7,33	9,64	
	Hydrochlorid	$C_{16}H_{23}O_2N_2Cl$	58,80	7,09			58,46	7,12		
h	Hydrochlorid	$C_{18}H_{27}O_3N_2Cl$	60,92	7,67	7,89		60,59	7,62	7,62	
i	Base	$C_{17}H_{23}O_2N_2Cl$	63,24	7,18	8,68		63,19	7,31	8,61	
	Hydrochlorid	$C_{17}H_{24}O_2N_2Cl_2$	56,83	6,73		9,87	56,74	6,62		9,86
k	Base	$C_{21}H_{26}O_2N_2$	74,52	7,74			74,09	7,80		
	Hydrochlorid	$C_{21}H_{27}O_2N_2Cl$				9,46				9,23
l	Base	$C_{15}H_{22}O_2N_2S$	61,19	7,53			60,80	7,43		
	Hydrochlorid	$C_{15}H_{23}O_2N_2S$	54,45	7,01		10,72	54,58	6,78		10,66
m	Base	$C_{14}H_{19}O_2N_3$	64,34	7,33	16,08		64,76	7,56	16,63	

3-phenyl-3-(β -diäthylamino-äthyl)-piperidin übergeführt. Die Base siedet bei 113—118° (0,18 mm) und bildet ein Dihydrochlorid vom Smp. 218—222°, umkristallisiert aus Methanol-Essigester.

$C_{18}H_{30}N_2 \cdot 2HCl$ Ber. Cl 20,41% Gef. Cl 20,57%

5-Phenyl-5-(β -diäthylamino-äthyl)-piperidon-(2): 111 g γ -Phenyl- γ -cyano- ω -diäthylamino-capronsäure-methylester wurden in 500 cm³ abs. Alkohol gelöst und in Gegenwart von 50 g Raney-Nickel W7 und Ammoniak im Autoklaven bei 40—45° bei einem Anfangs-Wasserstoffdruck von 60 Atm. hydriert. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme (nach 15 Std.) wurde abfiltriert, der Alkohol abdestilliert und der ölige Rückstand im Hochvakuum destilliert. Das 5-Phenyl-5-(β -diäthylamino-äthyl)-piperidon-(2) destillierte bei 202—206° (0,3 mm).

3-Phenyl-3-(β -diäthylamino-äthyl)-piperidin: 17,8 g 5-Phenyl-5-(β -diäthylamino-äthyl)-piperidon-(2), gelöst in 100 cm³ abs. Äther, wurden zu 3 g LiAlH₄ gelöst in 300 cm³ Äther, zuge tropft; das Reaktionsgemisch wurde hierauf während 4 Std. am Rückfluss gehalten. Nach üblicher Aufarbeitung erhielt man das 3-Phenyl-3-(β -diäthylamino-äthyl)-piperidin als farbloses Öl vom Kp. 139—142° (0,25 mm). Das Dipikrat schmilzt, aus Aceton-Essigester umkristallisiert, bei 184—188°:

$C_{17}H_{28}N_2 \cdot 2C_6H_5O_7N_3$ Ber. C 48,47 H 4,77% Gef. C 48,41 H 4,86%

Durch Methylierung mittels Formaldehyd und Ameisensäure gelangte man zu dem bereits oben beschriebenen 1-Methyl-3-phenyl-3-(β -diäthylamino-äthyl)-piperidin, dessen

Dihydrochlorid denselben Smp. wie das oben beschriebene Produkt besitzt und mit diesem keine Depression ergab.

F. Die Herstellung der Nitrilcarbonsäureester bzw. Dinitrile als Ausgangsmaterialien für die 2,5-Dioxo-pyrrolidin- bzw. 2,7-Dioxo-hexamethylenimin-Derivate (vgl. Schema 3 und Tab. II) geschah nach folgender Methode:

1,0 Mol des basisch substituierten Acetonitrils (vgl. experimentellen Teil A, Tab. IV) wurde in 400—500 cm³ abs. Toluol gelöst und zu 1,1 Mol pulverisiertem Natriumamid in 100 cm³ Toluol zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde 4—5 Std. bei 110—120° unter lebhaftem Rühren am Rückfluss gekocht, hierauf auf 0° abgekühlt und bei -5 bis 0° 1,2 Mol Bromessigsäure-äthylester bzw. γ -Chlorbutyronitril zugetropft. Nach beendeter Zugabe des Halogenids wurde über Nacht bei Zimmertemperatur und zur Beendigung der Reaktion noch 1 Std. bei 110—120° gerührt. Nach dem Erkalten wurde vorsichtig Wasser zugetropft, die Toluollösung mit Äther verdünnt und dreimal mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über geglühtem Natriumsulfat wurde das Äther-Toluol-Gemisch abgedampft und der Rückstand unter vermindertem Druck destilliert. Die erhaltenen Nitrilester und Dinitrile destillierten als gelbliche Öle und zeigten die in den Tab. XI und XII angeführten Sdp.

Tabelle XI¹⁾.

$ \begin{array}{c} R_1 \\ \\ CH_2 - C - R \\ \quad \\ H_5C_2OOC \quad CN \end{array} $			$ \begin{array}{c} CH_2 - H_2C \quad R_1 \\ \quad \quad \\ CH_2 \quad \quad C - R \\ \quad \quad \\ CN \quad \quad CN \end{array} $		
Nr.	Kp.	(mm)	Nr.	Kp.	(mm)
n	155—158°	0,08	r	190—205°	0,15
o	162—168°	0,08			
p	180—190°	0,06			
q	189—195°	0,2			

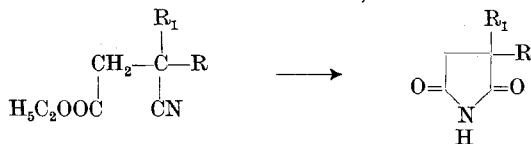
G. Der Ringschluss zu den in der Tab. II aufgeführten 2,5-Dioxo-pyrrolidinen und 2,7-Dioxo-hexamethyleniminen wurde direkt mit den Nitrilestern bzw. den Dinitrilen durch Erhitzen derselben in Eisessig unter Zusatz von konz. Schwefelsäure durchgeführt. Die folgende Tab. XII gibt über die Reaktionsbedingungen Auskunft.

Die Aufarbeitung der Reaktionsgemische erfolgte analog dem bei den 2,6-Dioxo-piperidinen beschriebenen Weg. Die Eigenschaften und Analysenergebnisse der hergestellten Verbindungen sind in der Tab. XIII zusammengefasst.

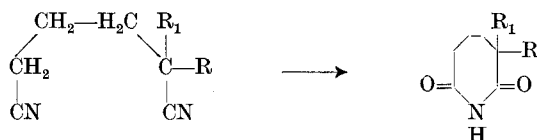
H. Die Herstellung der in der Tab. III aufgeführten, am Ringstickstoffatom durch einen Aminoalkylrest substituierten 2,5-Dioxo-pyrrolidin- bzw. 2,6-Dioxo-piperidin-Derivate geschah wie folgt:

Zu 0,1 Mol des N-unsubstituierten Dioxo-alkylenimins, in 180—200 cm³ abs. Toluol gelöst, wurden unter Rühren und in Stickstoffatmosphäre gleichzeitig 0,11 Mol pulverisiertes Natriumamid und 0,11 Mol des Chloralkyl-dialkylamins bei einer Temperatur von 70—80° zugefügt. Nach Beendigung der Reaktion wurde noch ca. 2 Std. am Rückfluss belassen und dann das Reaktionsgemisch in üblicher Weise aufgearbeitet. Die Eigenschaften sowie die Analysenergebnisse dieser Derivate sind in der Tab. XIV (S. 1248) aufgeführt.

¹⁾ R und R₁ entsprechen in ihrer Bedeutung den Substituenten, welche in Tabelle II aufgeführt sind.

Tabelle XII¹⁾.

Nr.	Lösungsmittel	Reagens	Temperatur	Dauer
n	AcOH	H ₂ SO ₄	100—120°	15—20 Min.
o	AcOH	H ₂ SO ₄	100—120°	15 Min.
p	AcOH	H ₂ SO ₄	100—120°	15 Min.
q	AcOH	H ₂ SO ₄	110—120°	15 Min.



Nr.	Lösungsmittel	Reagens	Temperatur	Dauer
r	AcOH	H ₂ SO ₄	110—135°	20—25 Min.

Tabelle XIII.

Nr.	Smp.	umkristallisiert aus	Kp. (mm)	Smp. des Hydrochlorids
n	89—90°	Essigester-Petroläther	215—221° (0,3)	ölig, hygroskop.
o			213—218° (0,05)	ölig, hygroskop.
p	131—132°	Methanol	233—237° (0,07)	ölig, hygroskop.
q	109—110°	Essigester	243—250° (0,09)	111—112° (aus Aceton-Äther)
r	109—110°	Essigester	193—195° (0,1)	ölig, hygroskop.

Nr.	analysiert wurde	Bruttoformel	Berechnet		Gefunden	
			C %	H %	C %	H %
n	Base	C ₁₆ H ₂₂ O ₂ N ₂	70,04	8,08	70,04	8,27
o	Base	C ₁₇ H ₂₄ O ₂ N ₂	70,80	8,39	71,11	8,16
p	Base	C ₁₈ H ₂₄ O ₂ N ₂	71,97	8,05	72,26	7,93
q	Hydrochlorid	C ₂₀ H ₂₅ O ₂ N ₂ Cl	66,56	6,98	66,48	7,40
r	Base	C ₁₈ H ₂₆ O ₂ N ₂	71,49	8,67	72,14	9,12

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

¹⁾ R und R₁ entsprechen in ihrer Bedeutung den Substituenten, welche in Tabelle II aufgeführt sind.

Tabelle XIV.

Nr.	Kp. (mm)	Derivate		analysiert wurde	Bruttoformel	Berechnet			Gefunden			
		Art	Smp.			C %	H %	N %	C %	H %	N %	J %
s	183—185° (0,06)	Dipikrat	137—138° ¹⁾	Dipikrat	$C_{36}H_{43}O_{17}N_9$	49,48	4,96		49,45	5,02		
t	192—198° (0,06)	Dibrom- methylat	169—170° ²⁾	Dibrom- methylat Base	$C_{36}H_{45}O_2N_3Br_2 \cdot H_2O$	51,23	7,77		51,31	7,52		
u	246—250° (0,03)				$C_{26}H_{39}O_2N_3$	73,37	9,24		73,13	9,23		
v	184—189° (0,05)	Dihydro- chlorid	236—237° ²⁾	Dihydro- chlorid	$C_{36}H_{41}O_2N_3Cl_2 \cdot \frac{1}{2} H_2O$	61,52	8,34		61,38	8,00		
		Dijod- methylat	185—186° ³⁾	Dijod- methylat Base	$C_{28}H_{45}O_2N_3J_2$	47,40	6,39		47,41	6,41		
w	218—227° (0,03)			Base	$C_{23}H_{37}O_2N_3$	71,28	9,62		71,44	9,58		
				Base	$C_{25}H_{41}O_2N_3$	72,25	9,94	10,11	72,24	10,14	10,26	
x	252—262° (0,15)	Dijod- äthylat	155—158° ²⁾	Base	$C_{31}H_{39}O_2N_3$	75,10	9,96		75,01	10,18		
		Dijod- methylat	233—235° ²⁾	Dijod- methylat	$C_{33}H_{55}O_2N_3J_2$	50,83	7,11		50,66	6,92		32,99

¹⁾ Aus Aceton-Methanol.²⁾ Aus Methanol-Essigester.³⁾ Aus Methanol.

SUMMARY.

3:3-Disubstituted 2,6-dioxo-piperidine derivatives can be prepared by means of a *Michael* condensation of disubstituted acetic acid nitriles or acetic acid esters with acrylonitrile or acrylic acid esters, followed by saponification and ring closure. Of the amino-alkylated phenyl-dioxo-piperidines described the 3-diethylamino-ethyl-3-phenyl-2,6-dioxo-piperidine has an especially strong and specific parasymphathicolytic action. For purposes of comparison some pyrrolidine and hexamethyleneimine compounds were also prepared.

Forschungslaboratorien der *CIBA Aktiengesellschaft*, Basel,
Pharmazeutische Abteilung.

153. Über die Synthese von 6-Methyl-8-oxy-isoergolin(I) und Versuche zu dessen Dehydrierung zu 6-Methyl-ergolin-8-on.

28. Mitteilung über Mutterkornalkaloide¹⁾

von A. Stoll, Th. Petrzilka und J. Rutschmann.

(19. IV. 52.)

A. Einleitung.

Die meisten der bisher veröffentlichten Versuche zur Synthese der Lysergsäure besitzen das gemeinsame Merkmal, dass in der Reaktionsfolge verhältnismässig früh Indolderivate als Zwischenprodukte auftreten, unter denen dem 5-Keto-1,3,4,5-tetrahydrobenz(cd)indol besondere Beachtung zukommt²⁾. Theoretisch sollte es möglich sein, an diese Verbindung, die das Indolsystem und den Ring C der Lysergsäure fertig vorgebildet enthält, den Ring D der Lysergsäure anzubauen.

Ein anderes Aufbauprinzip liegt der vorliegenden Arbeit zugrunde. Es besteht darin, dass der Ring D bereits in der Naphtostyryl-Stufe angebaut und derart substituiert wird, dass nach der Reduktion zum entsprechenden Ergolin-Derivat die Möglichkeit besteht, den Ring D in den 4,5-ungesättigten Nipecotinsäure-Ring der Lysergsäure umzuwandeln.

Wir beschreiben im folgenden die Synthese des tetrazyklischen Naphtostyryl-Derivats VII, seine Reduktion zum 6-Methyl-8-oxy-isoergolin(I) (IX) und Versuche zu dessen Dehydrierung zum 6-Methyl-ergolin-8-on (XI). Wir hofften, letzteres durch Anlagerung

¹⁾ 27. Mitteilung, Helv. **35**, 589 (1952).

²⁾ F. C. Uhle, Am. Soc. **71**, 761 (1949); **73**, 2402 (1951); C. A. Grob & J. Voltz, Helv. **33**, 1796 (1950); C. A. Grob, B. Hofer & P. Payot, Exper. **7**, 373 (1951); A. Stoll, J. Rutschmann & Th. Petrzilka, Helv. **33**, 2257 (1950).