

Beiträge zur Entwicklung psychotroper Stoffe, 4. Mitt.¹:

Diphenylamin-Derivate mit piperidylsubstituierten Seitenketten

Von

K. Stach, M. Thiel und F. Bickelhaupt

Aus den chemischen Forschungslaboratorien der Firma C. F. Boehringer
u. Söhne G. m. b. H., Mannheim-Waldhof (Leiter: Dr. E. Haack)

(Eingegangen am 30. Juni 1962)

Es werden Derivate des Carbazols, des Phenothiazins, des Phenoxazins, des Iminodibenzyls und des Iminostilbens beschrieben, bei denen der Stickstoff der erwähnten Heterocyclen über eine n-Propylenkette mit dem Stickstoff von Piperidin-Derivaten verbunden ist. Der Piperidylrest ist entweder unsubstituiert oder in 4-Stellung mit der Oxogruppe (einschließlich ringförmiger Ketalderivate), der Hydroxylgruppe, der Alkoxygruppe, der β -Hydroxyäthylgruppe oder mit der Aminogruppe substituiert.

Phenothiazin-Derivate mit Piperidylgruppierungen, wie Mepazin² {Pacatal[®], 10-[(1-Methyl-3-piperidyl)-methyl]-phenothiazin}, Thioridazin³ {Melleril[®], 2-Methylmercapto-10-[2-(N-methyl-2-piperidyl)-äthyl]-phenothiazin}, Pipamazin⁴ (Mormidine[®], 10-[3-(4-Carbamoylpiperidino)-propyl]-2-chlor-phenothiazin) und Piperacetazin⁵ (2-Acetyl-10-{3-[4-(β -hydroxyäthyl)-piperidino]-propyl}-phenothiazin) haben nicht nur im Rahmen der psychiatrischen Pharmakotherapie, sondern auch in der allgemein ärztlichen Praxis bei verschiedenartigen Indikationsstellungen therapeutische Bedeutung erlangt.

¹ M. Thiel und K. Stach, 3. Mitt.: Mh. Chem. **93**, 1080 (1962).

² O. Nieschulz und Mitarb., Arzneim.-Forsch. **10**, 156 (1960); **7**, 113, 259 (1957); **6**, 651 (1956); **5**, 458 (1955); New and Nonofficial Drugs **1961**, 432.

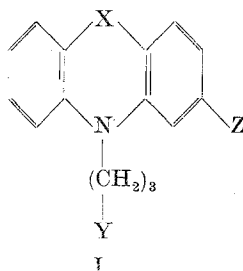
³ New and Nonofficial Drugs **1961**, 444; J.-P. Bourquin und Mitarb., Helv. Chim. Acta **42**, 259 (1959).

⁴ New and Nonofficial Drugs **1961**, 437; Modern Drugs **1959**, 786.

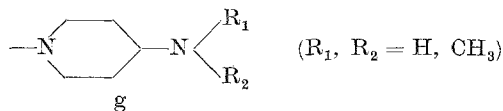
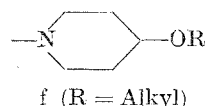
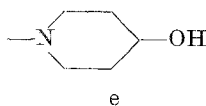
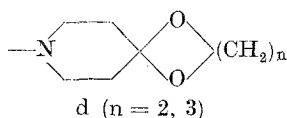
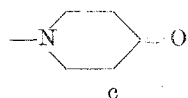
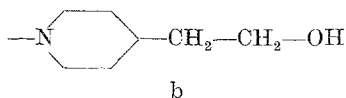
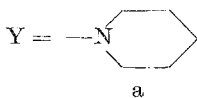
⁵ K. Haworth und Mitarb., Amer. J. Psychiatry **117**, 749 (1961).

In Fortführung unserer Arbeiten¹ zur Entwicklung psychotroper Stoffe, welche infolge ihres differenzierten Wirkungsbildes bestimmte Krankheiten bzw. Krankheitsformen spezifisch beeinflussen können, schien uns der Aufbau von Verbindungen mit neuartigen Piperidylgruppierungen (die ein oder mehrere basische Zentren aufweisen) unter Zugrundelegung bekannter bzw. therapeutisch bewährter Ringsysteme mit Diphenylaminstruktur¹ unter Einhaltung bestimmter Wirkprinzipien⁶ interessant zu sein.

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit der Synthese von Verbindungen der allgemeinen Formel I.



X = O, S, CH₂—CH₂, CH=CH, Valenzstrich;
Z = H, Cl, OCH₃, COCH₃, CHOHCH₃



Über pharmakologische und klinische Ergebnisse dieser Verbindungsreihe wird an anderer Stelle berichtet.

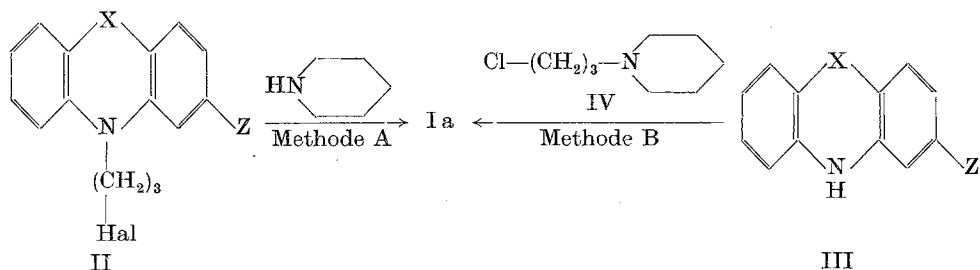
1. Piperidone-(4) (Ic)

Die allgemein üblichen Verfahren zur Herstellung von Piperidylalkyl-Derivaten Ia bestehen darin, daß man entweder Alkylhalogenide II mit Piperidin umsetzt⁷ oder daß man Diphenylamin-Derivate III mit Piperidylalkylhalogeniden in Gegenwart starker Alkalien kondensiert⁷. Einige bis-

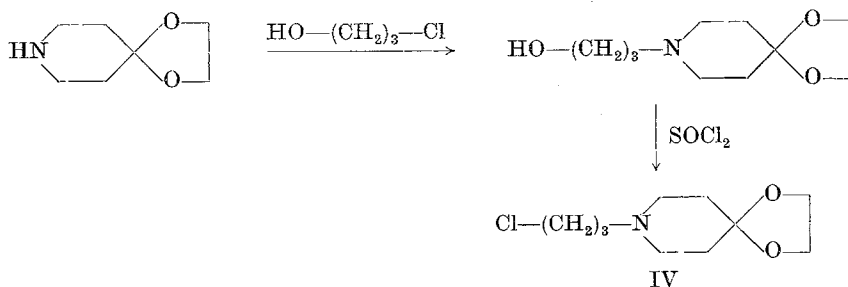
⁶ E. Jucker, Umschau **61**, 556 (1961).

⁷ Vgl. S. P. Massie, Chem. Rev. **54**, 797 (1954).

her unbekannte, nach diesen Methoden hergestellte Piperidinderivate Ia sind im experimentellen Teil aufgeführt.



Piperidonyl-(4)-Derivate (Ic) lassen sich auf die geschilderte Weise nur mit schlechten Ausbeuten gewinnen, denn die basischen Reaktionskomponenten sind entweder in freier Form, wie insbesondere das Piperidon-(4), unbeständig, oder sie sind gegen Alkalien empfindlich. Es empfiehlt sich daher, zunächst die relativ stabilen Ketal Id herzustellen, die dann durch Erhitzen mit verdünnten Mineralsäuren zu den Piperidonyl-(4)-Derivaten hydrolysiert werden können. Die Ketalisierung des Piperidon-(4)-hydrochlorids⁸ erfolgt in Anlehnung an Arbeiten von *M. Kühn*⁹ mit verschiedenen mehrwertigen Alkoholen. Im Gegensatz zu Ketalisierungsversuchen mit einwertigen Alkoholen wie Äthanol⁸, werden mit Äthylenglykol, Propylenglykol-(1,3) und Glycerin sehr gute Ausbeuten erhalten (vgl. Tab. 6, Versuchsteil). Diese Spiroketal können entweder nach Methode A sofort für die Synthese von Id eingesetzt werden, oder man substituiert, wie am Beispiel des Äthylenketals erläutert, am N mit einer γ -Chlorpropyl-Gruppe zu IV und kann dann nach Methode B verfahren.



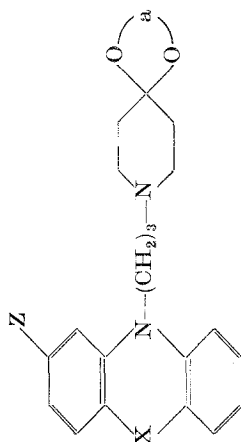
Die Base IV kann auch aus dem erstmals von *L. Ruzicka* und *C. F. Seidel*¹⁰ beschriebenen 1-(2-Carboxäthyl-äthyl)-piperidon-(4) durch auf-

⁸ *S. U. McElwain* und *R. E. McMahon*, J. Amer. Chem. Soc. **71**, 901 (1949).

⁹ *M. Kühn*, J. prakt. Chem. **156**, 103 (1940).

¹⁰ *L. Ruzicka* und *C. F. Seidel*, Helv. chim. Acta **5**, 715 (1922).

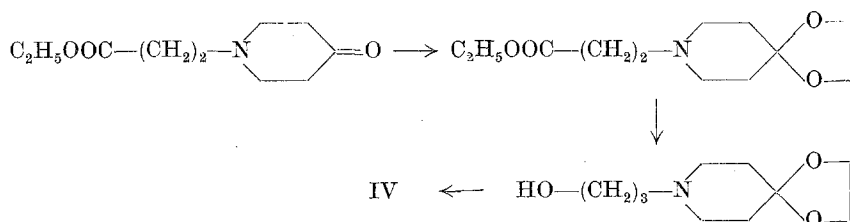
Tabelle 1. Piperidon-(4)-ketale (Id)



Nr.	a	Z	X	Bruttoformel des Reaktions- produkts	Verfahren und Ausb. (% d. Th.)	Sdp. °C/Torr	Base		Chlorhydrat	
							Schmp. °C	Umkristall. aus	Schmp. °C	Umkristall. aus
4356	(CH ₂) ₂	H	—	C ₂₂ H ₂₆ N ₂ O ₂	A 67	—	100—101	Äther	229—231	—
4352	(CH ₂) ₃	H	—	C ₂₃ H ₂₈ N ₂ O ₂	A 65	—	82—84	—	154—155	Aceton
4141	(CH ₂) ₂	H	S	C ₂₂ H ₂₆ N ₂ O ₂ S	A 81 B 44	—	116—118	Methanol	195	—
4341	(CH ₂) ₂	H	S	C ₂₃ H ₂₈ N ₂ O ₂ S	A 74	—	132—133	Methanol	193—194	—
4351	—(CH ₂) ₂ CH ₂ OH	H	S	C ₂₃ H ₂₈ N ₂ O ₃ S	A 37	—	117—118	Methanol	—	—
4148*	(CH ₂) ₂	H	S	C ₂₄ H ₃₀ N ₂ O ₂ S	A 27	278—282/0,2	—	—	140—141	—
4338	(CH ₂) ₂	Cl	S	C ₂₂ H ₂₅ ClN ₂ O ₂ S	A 83	280—290/0,2	—	—	151—152	Äthanol—Äther
4344	(CH ₂) ₂	OCH ₃	S	C ₂₃ H ₂₉ N ₂ O ₃ S	A 73	—	80—82	Propanol	—	—
4720	(CH ₂) ₂	H	O	C ₂₂ H ₂₆ N ₂ O ₃	A 81	—	103—105	—	212—213	—
4708	(CH ₂) ₂	H	CH ₂ —CH ₂	C ₂₄ H ₃₀ N ₂ O ₂	A 70	—	—	—	205—206	(CH ₃) ₂ CHOH
1187	(CH ₂) ₂	H	CH=CH	C ₂₄ H ₂₈ N ₂ O ₂	A 69	—	102—103	—	206—208	(CH ₃) ₂ CHOH

* In 2- und 6-Stellung des Piperidin-Ringes mit je 1 CH₃ substituiert.

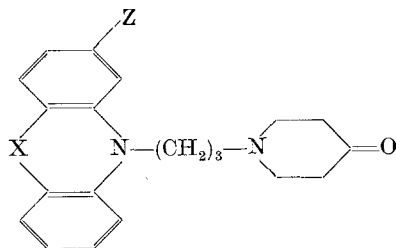
einanderfolgende Ketalisierung, Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid und Behandlung mit Thionylchlorid hergestellt werden:



Über die vorwiegend nach Methode A gewonnenen Piperidon-(4)-ketal-Derivate Id unterrichtet Tab. 1.

Die Ketale Id sind nicht nur als Basen, sondern auch in Form ihrer neutral reagierenden Hydrochloride sehr beständig. Die mit Mineralsäure im Überschuß versetzten wässrigen Lösungen von Id verseifen erst nach stundenlangem Kochen zu den entsprechenden Piperidonen-(4) vollständig. Piperidone-(4) der Phenothiazin-Reihe (Ic, X = S, Z = Cl, CN usw.) sind bereits beschrieben worden¹¹; sie wurden durch Verseifung von Diäthylketalen gewonnen. In Tab. 2 sind die im Rahmen dieser Arbeit hergestellten Piperidone-(4) verzeichnet.

Tabelle 2. Piperidon-(4)-Derivate (Ic)



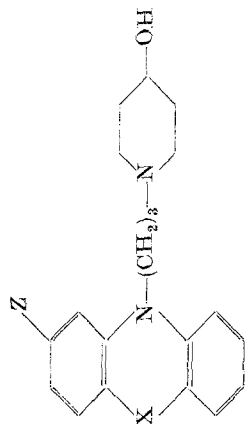
Nr.	Z	X	Bruttoformel des Reaktions- produkts	Ausb. % d. Th.	Sdp. °C/Torr	Schmp.	
						Base	HCl-Salz
4355	H	—	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O	78	—	—	169—170**
4017	H	S	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ OS	81	—	78—80	88—90**
4149*	H	S	C ₂₂ H ₂₆ N ₂ OS	92	—	—	152—153
4025 ¹¹	Cl	S	C ₂₀ H ₂₁ ClN ₂ OS	85	—	—	102—104**
4656	OCH ₃	S	C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₂ S	67	—	93—95	80—90**
4721	H	O	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₂	58	—	86	190—192
4197	H	CH ₂ —CH ₂	C ₂₂ H ₂₆ N ₂ O	75	243—248/0,4	—	91—199**
1188	H	CH=CH	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O	60	—	87—88	94—96**

* In 2- und 6-Stellung des Piperidin-Ringes mit je 1 CH₃ substituiert.

** Monohydrat.

¹¹ Rhone-Poulenc, Belg. Pat. 590 443

Tabelle 3. Piperidinol-(4)-Derivate Ie



Nr.	Z	X	Bruttoformel des Reaktions- produkts	Verfahren ^a und Ausb. (% d. Th.)	Base		HCl-Salz	
					Schmp. °C	Umkristall. aus	Schmp. °C	Umkristall. aus
4040	H	—	C ₃₀ H ₂₄ N ₂ O	C ₁ 70	92—93	—	233—234	(CH ₃) ₂ CHOH
4674	COCH ₃	—	C ₂₂ H ₂₆ N ₂ O ₂	A 55	—	—	192—193	(CH ₃) ₂ CHOH
4024 ^{12c}	H	S	C ₃₀ H ₂₄ N ₂ OS	A 82	—	—	191—192	MeOH, Et ₂ O
4555 ^{12c}	Cl	S	C ₂₀ H ₂₃ ClN ₂ OS	C ₁ 80	92—93	Di-n-Propyläther	—	—
4650 ^{12b}	OCH ₃	S	C ₃₁ H ₂₆ N ₂ O ₂ S	A 66	93—94	Äther	—	—
5207 ^{12b}	COCH ₃	S	C ₂₂ H ₂₆ N ₂ O ₂ S	A 82	—	—	167—168	(CH ₃) ₂ CHOH
5226	CHOH—CH ₃	S	C ₂₂ H ₂₃ N ₂ O ₂ S	72 ^b	155—156	Toluol	—	—
4724	H	O	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₄	A 79	—	—	256—258	MeOH—Et ₂ O
4659	C—CH ₃	O	C ₂₄ H ₃₀ N ₂ O ₄	C ₁ 72 A 65	107—108	Äther	—	—
4661		O	C ₂₂ H ₂₆ N ₂ O ₃	75 ^c	—	—	240—242	C ₂ H ₅ OH
4602 ¹³	COCH ₃	CH ₂ —CH ₂	C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O	C ₃ 73	—	—	197—198	MeOH—Et ₂ O
1189	H	CH=CH	C ₂₂ H ₂₆ N ₂ O	C ₂ 60	—	—	208—210	(CH ₃) ₂ CHOH

^a C₁ katalytische Reduktion; C₂ Reduktion mit LiAlH₄; C₃ Reduktion mit NaBH₄.^b Reduktion von 5207 mit NaBH₄.^c Versäufung von 4659.

Die Piperidon-(4)-Derivate Ic sind stabile Verbindungen; die Hydrochloride kristallisieren leicht als Monohydrate.

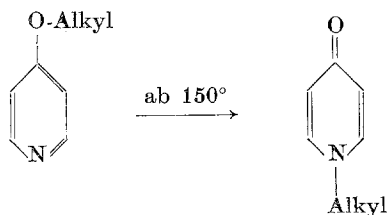
2. Piperidinole (Ie)

Durch katalytische Reduktion oder mit Hilfe von Lithiumaluminumhydrid lassen sich die Piperidon-(4)-Verbindungen (Ic) glatt in die entsprechenden Piperidinole-(4) (Ie) umwandeln (Methode C). Man kann aber auch so verfahren, daß man 4-Piperidinol mit Alkylchloriden (bzw. -tosylaten) II umsetzt (Methode A). Die letztere Arbeitsweise ist bereits in der Phenothiazin-Reihe¹² und beim Iminodibenzyl¹³ erprobt worden. Die von uns hergestellten Piperidinole Ie sind in Tab. 3 verzeichnet. Verbindung Nr. 5226 ($Z = \text{CHOH}-\text{CH}_3$) wurde durch Reduktion der Acetyl-Verbindung Nr. 5207 mit Natriumborhydrid gewonnen.

3. 4-Alkoxy-piperidin-Derivate (If)

Die bisher unbekannten 4-Alkoxy-piperidin-Derivate If werden am besten nach der eingangs erwähnten Methode A, d. h. durch Reaktion eines Alkylhalogenids II mit 4-Alkoxy-piperidin hergestellt (vgl. Tab. 4).

Eine große Schwierigkeit bestand zunächst darin, die bisher — mit einer Ausnahme — unbekannten 4-Alkoxy-piperidine auf einfache Weise zugänglich zu machen. *R. R. Renshaw* und *R. C. Corns*¹⁴ erhielten 4-Methoxy-piperidin in schlechter Ausbeute neben anderen Produkten durch Einwirkung von Natriummethylat auf 4-Brompiperidin. Versuche, 4-Alkoxy-pyridine¹⁵ in Gegenwart von Platin oder *Raney-Nickel* zu hydrieren, schlugen fehl. Die Temperatur kann bei diesen Hydrierungen auch nicht beliebig erhöht werden, denn ab 150° beginnen sich die 4-Alkoxy-pyridine zu N-Alkylpyridonen zu isomerisieren.



Bei 3-Methoxy-pyridin ist eine derartige Umwandlung nicht möglich, weshalb in diesem Fall die Hydrierung mit *Raney-Nickel* offenbar auch

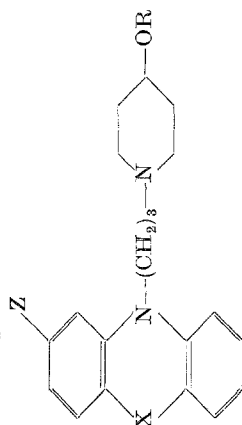
¹² a) *M. J. Robert* und *G. R. Jacques*, Französ. Pat. 1 212 031; Chem. Abstr. **55**, 19961 (1961); b) *Rhone-Poulenc*, Belg. Pat. 572 181; DAS 1 117 584, Chem. Zbl. **1962**, 5023; c) *Sterling Drug Inc.*, Brit. Pat. 849 137.

¹³ *Rhone-Poulenc*, Französ. Pat. 1 215 600, Chem. Zbl. **1962**, 8349.

¹⁴ *R. R. Renshaw* und *R. C. Corns*, J. Amer. chem. Soc. **60**, 745 (1938).

¹⁵ a) *L. Haitinger* und *A. Lieben*, Mh. Chem. **6**, 279 (1885); b) *E. Koenigs* und *L. Neumann*, Ber. dtsch. chem. Ges. **48**, 956 (1915).

Tabelle 4. 4-Alkoxypiperidin-Derivate (If) (nach Methode A)



Nr.	R	X	Z	Bruttoformel des Reaktions- produkts	Ausb. %, d. Th.	Sdp. °C/Torr	Base	Schmp. °C HCl-Salz
4549	CH ₃	—	H	C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O	70	—	94—96 ^d	—
4575	C ₂ H ₅	—	H	C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O	62	—	66—67 ^d	180—181
4675	OCH ₃	—	COCH ₃	C ₂₃ H ₂₈ N ₂ O ₃	75	—	—	100—105 ^d
4681	C ₂ H ₅	—	COCH ₃	C ₂₄ H ₃₀ N ₂ O ₂	72	—	—	195—196 ^d
4745 ^a	CH ₃	S	H	C ₂₁ H ₂₆ N ₂ OS · H ₂ O	75	—	—	156—158 ^d
4676	C ₂ H ₅	S	H	C ₂₂ H ₂₈ N ₂ OS	68	—	—	156—157 ^d
4760	CH(CH ₃) ₂	S	H	C ₂₃ H ₃₀ N ₂ OS	74	—	—	155—157 ^e
4557	(CH ₂) ₂ CH ₃	S	H	C ₂₃ H ₃₀ N ₂ OS	50	—	—	156—158 ^f
4664	CH ₃	S	Cl	C ₂₁ H ₂₅ ClN ₂ OS	75	230—235/0,05	—	—
4538	CH ₃	S	OCH ₃	C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O ₂ S	64	235—240/0,1	—	—
5042 ^b	CH ₃	S	COCH ₃	C ₂₃ H ₂₈ N ₂ O ₂ S	83	—	—	130—131 ^d
5225 ^c	CH ₃	S	CHOH—CH ₃	C ₂₃ H ₃₀ N ₂ O ₂ S	89	—	—	124—126 ^d
5044 ^b	C ₂ H ₅	S	COCH ₃	C ₂₄ H ₃₀ N ₂ O ₂ S	54	233—240/10—3	—	—
4536	CH ₃	O	H	C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₂	61	—	45—47 ^d	192—193
4682	C ₂ H ₅	O	H	C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O ₂	55	—	58—60	198—200 ^d
4665 ^b	CH ₃	O	COCH ₃	C ₂₃ H ₂₈ N ₂ O ₃	70	—	—	177—179 ^d
4684 ^b	C ₂ H ₅	O	COCH ₃	C ₂₄ H ₃₀ N ₂ O ₃	70	—	—	198—200 ^d
4546	CH ₃	CH ₂ —CH ₂	H	C ₂₃ H ₃₀ N ₂ O	60	—	—	172—174 ^d
4667	CH ₃	CH=CH	H	C ₂₃ H ₂₈ N ₂ O	63	—	—	181—182 ^e

a Monohydrat; b Über die entsprechenden Äthylenketale $\left(\begin{array}{c} \text{---C---CH}_3 \\ | \\ \text{O} \end{array} \right)$; c Durch Reduktion von 5042 mit NaBH₄; d Umkristallisiert aus Propanol-
(2); e Dioxan; f Athanol.

gelingt¹⁶. Im Ruthenium wurde schließlich ein Katalysator gefunden, mit dessen Hilfe es möglich war, die Hydrierung von 4-Alkoxy-pyridinen bereits bei 135–140° ablaufen zu lassen, so daß die N-Alkyl-pyridon-Bildung weitgehend unterdrückt werden kann.

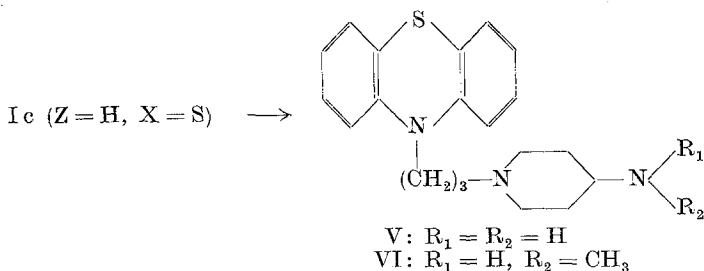
Die 4-Alkoxypiperidine lassen sich bequem in die 1-(3-Chlorpropyl)-4-alkoxypiperidine überführen, welche letztere dann auch zur Synthese von If nach Methode B herangezogen werden können, d. h. man setzt sie mit Diphenylamin-Derivaten III in Gegenwart von Natriumamid oder ähnlichen basischen Kondensationsmitteln um.

Schließlich kann man auch unabhängig vom 4-Methoxypiperidin zu den Verbindungen If ($R = CH_3$) gelangen, indem man die im vorigen Abschnitt erwähnten Piperidinol-(4)-Derivate Ie mit Diazomethan in Gegenwart von Aluminium-triisopropylat als Katalysator veräthert^{16a}.

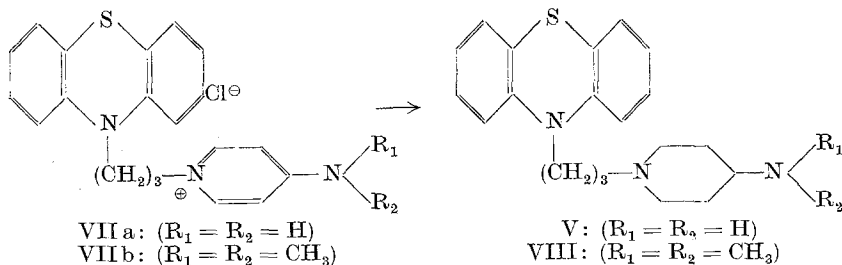
4. 4-Aminopiperidin-Derivate (Ig)

Die im folgenden beschriebenen Reaktionen haben wir am Beispiel des Phenothiazins erprobt.

Wenn man die Piperidonyl-Verbindung Ic ($Z = H, X = S$) in Gegenwart von Ammoniak oder Methylamin in methanolischer Lösung mit *Raney*-Nickel drucklos hydriert, erhält man das Aminopiperidyl- bzw. das Methylamino-piperidyl-Derivat (V bzw. VI).



V kann auch durch katalytische (*Raney*-Nickel) Reduktion des Oxims von Ic ($Z = H, X = S$) hergestellt werden.



¹⁶ R. Paul und S. Tchelitcheff, Bull. Soc. chim. France **1940**, 341.

^{16a} A. Popelak und G. Lettenbauer, Arch. Pharm. **295**, 427 (1962).

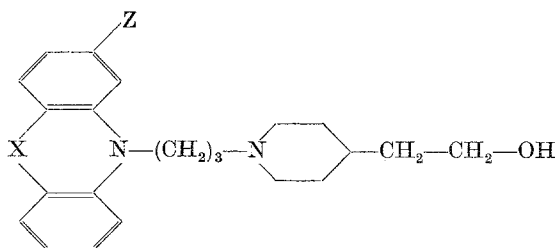
Schließlich wurde versucht, die in der 3. Mitteilung beschriebenen Aminopyridiniumsalze VII¹ zu hydrieren, wobei katalytische Verfahren (*Raney*-Nickel, Platin und Ruthenium) keinen Erfolg brachten. Dagegen erwies sich Natriumborhydrid als das ideale Reduktionsmittel.

Während der Durchführung dieser Arbeit berichteten *G. N. Walker* und Mitarb.¹⁷ erstmals über die Möglichkeit der Reduktion von 4-Aminopyridiniumsalzen mit Natriumborhydrid.

Die 4-Aminopiperidin-Derivate bilden neutral reagierende, wasserlösliche Dihydrochloride. Verschiedene 4-Aminopiperidin-Derivate der Phenothiazin-Reihe ($Z = \text{Cl}, \text{CH}_3\text{O}, \text{CN}$) sind bereits von *R. M. Jacob* und *J. G. Robert*¹⁸ auf anderem Wege synthetisiert worden.

Zum Schluß berichten wir über Piperidyl-Verbindungen der allgemeinen Formel Ib, die besonders bequem zugänglich geworden sind, nachdem es gelingt, β -(Pyridyl-4)-äthanol in Analogie zum entsprechenden Pyridyl-2-Derivat¹⁹ mit Ruthenium glatt zum β -(Piperidyl-4)-äthanol zu hydrieren. Alkylhalogenide II reagieren mit β -(Piperidyl-4)-

Tabelle 5. 4-(β -Hydroxyäthyl)-piperidin-Derivate (Ib)



Nr.	X	Z	Bruttoformel des Reaktions- produkts	Ausb. % d. Th.	Schmp. °C		Umkristall. aus
					Base	HCl-Salz	
4764	—	H	$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}$	50	—	188—189	Propanol-(2)
4677*	—	CH_3CO	$\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$	63	—	100—103	—
4670	S	H	$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{OS}$	68	—	182—183	Propanol-(2)
5041 ^{20b}	S	CH_3CO	$\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$	80	98—100	100—110	Essigester
4562	O	H	$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$	54	109—110	150—152	Methanol
4759**	O	CH_3CO	$\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$	90	114—115	215	Propanol-(2)
4758	O	$\text{CH}_3-\text{C}-$ 	$\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4$	77	106—107	—	—

* Monohydrat.

** Durch Hydrolyse von 4758.

¹⁷ *G. N. Walker, M. A. Moore und B. N. Weaver, J. Org. Chem.* **26**, 2740 (1961).

¹⁸ DAS 1 100 635; *Chem. Zbl.* **1961**, 12 934.

¹⁹ *M. Freifelder und G. R. Stone, J. Org. Chem.* **26**, 3805 (1961).

äthanol auf übliche Weise zu Ib (vgl. Tab. 5). Über Phenothiazin-Verbindungen dieser Reihe liegen verschiedene Patentanmeldungen vor^{12, 20}.

Im Verlaufe dieser Arbeit wurden verschiedene Zwischenprodukte verwendet, die in der Literatur noch nicht oder nur ungenau beschrieben worden sind; über deren Herstellung finden sich entsprechende Angaben im Versuchsteil.

Experimenteller Teil*

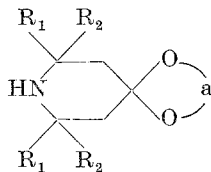
1. Piperidon-(4)-Derivate

a) Am N unsubstituierte Piperidon-(4)-Ketale

Allgemeine Vorschrift

1 Mol eines Piperidon-(4)-hydrochlorides wird in 2 l Benzol aufgeschlämmt und mit 2 Mol eines zweiwertigen Alkohols und 2 g p-Toluolsulfonsäure versetzt. Das Ganze wird gerührt und unter einem Wasserabscheider zum Sieden erhitzt. Wenn kein Wasser mehr übergeht, dekantiert man die Benzollösung, versetzt den Rückstand mit 1 l CHCl_3 und gibt unter Rühren eine Mischung von 120 g K_2CO_3 und 120 ccm Wasser zu. Die CHCl_3 -Schicht wird nach einiger Zeit abgezogen und durch frisches CHCl_3 ersetzt. Nach mehrmaliger Extraktion dampft man die vereinigten CHCl_3 -Lösungen ein und destilliert den Rückstand.

Tabelle 6. Piperidon-(4)-Ketale



Ausgangsmaterial	Piperidon-(4)-Ketale			Formel* des Reaktionsproduktes	Ausb. in %	Sdp. ° C/Torr
	R ₁	R ₂	a			
Piperidon-(4) · HCl ⁸	H	H	$\text{CH}_2\text{—CH}_2$	$\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}_2$	80	108—110/26
Piperidon-(4) · HCl ⁸	H	H	$(\text{CH}_2)_3$	$\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_2$	72	118—120/20
Piperidon-(4) · HCl ⁸	H	H	$\text{CH}_2\text{—CH}$ CH_2OH	$\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_3$	58	175—177/13
2,6-Dimethyl- piperidon-(4) · HCl ²¹	CH_3	H	$\text{CH}_2\text{—CH}_2$	$\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_2$	28**	60—62/0,2
2,2,6,6-Tetramethyl- piperidon-(4) · HCl	CH_3	CH_3	$\text{CH}_2\text{—CH}_2$	$\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{NO}_2$	67	50—52/0,2

* Die angegebenen Formeln wurden durch N-Bestimmungen bestätigt.

** Bezogen auf Acetondicarbonsäurediäthylester.

* Unter experimenteller Mitarbeit von P. Kuhn, H. Michel und W. Vogler.

²⁰ G. D. Searle & Co., a) Brit. Pat. 822 777; Chem. Abstr. **54**, 22 689 f (1960); b) Brit. Pat. 861 807; Chem. Abstr. **55**, 16 575 d (1961).

²¹ C. Mannich, Arch. Pharm. **272**, 323 (1934).

b) *N*-substituierte Piperidon-(4)-Ketale (*Id*)

Verfahren A (Allgemeine Vorschrift)

Eine Lösung von 0,1 Mol eines substituierten Alkylchlorides II und 0,12 Mol eines Piperidon-(4)-Ketals in 200 ccm Butanon oder Diäthylketon wird mit 0,15 Mol Alkalicarbonat und 0,5 g NaJ versetzt und 8—10 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Danach saugt man ab, engt das Filtrat im Vak. ein, nimmt den Rückstand in Äther auf und extrahiert bei 0—10° mit 5- bis 10proz. Essigsäure. Im Äther verbleibt unverändertes Alkylchlorid II. Die essigsäure Lösung wird sodaalkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Der Rückstand des mit K_2CO_3 getrockneten Ätherextraktes wird gegebenenfalls umkristallisiert, im Hochvakuum destilliert oder sogleich in absolut äther. Lösung in das Hydrochlorid übergeführt (mit Triacetonamin-äthylenketal findet keine Umsetzung statt).

Die für die Synthese benötigten Chloride II sind im allgemeinen in Analogie zu der von H. Gilman und D. A. Shirley²² für das 10-(3-Chlorpropyl)-phenothiazin gegebenen Vorschrift hergestellt worden (vgl. 3. Mitt.¹), soweit nicht in manchen Fällen andere Vorschriften angeführt werden.

Verfahren B (Allgemeine Vorschrift)

0,1 Mol III und 0,1 Mol $NaNH_2$ oder NaH werden in 200 ccm absol. Toluol 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Zugabe von 0,1 Mol 1-(3-Chlorpropyl)-piperidon-(4)-äthylenketal erhitzt man weitere 6—8 Stdn., zersetzt dann mit Wasser und extrahiert die Toluollösung in der Kälte mit verd. Essigsäure. Die Aufarbeitung der essigsäuren Lösung erfolgt dann, wie unter Verfahren A beschrieben.

1-(2-Carbäthoxyäthyl)-piperidon-(4)-äthylenketal ($C_{12}H_{21}NO_4$)

Eine Mischung von 26 g 1-(2-Carbäthoxyäthyl)-piperidon-(4)-hydrochlorid¹⁰, 9 g Glykol, 300 ccm absol. Benzol und 0,5 ccm konz. H_2SO_4 wird unter einem Wasserabscheider bis zur völligen Entfernung des Reaktionswassers zum Sieden erhitzt. Man kühlt auf 0° ab und gießt die Benzollösung unter Rühren in konz. Na_2CO_3 -Lösung. Die Benzolschicht wird abgehoben, mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingengt. Die Destillation des Rückstandes ergibt 26 g (82% d. Th.) des Äthylenketals vom Sdp._{0,2} 113—116°.

Hydrochlorid (aus Äther): Schmp. 159—160°.

1-(3-Hydroxypropyl)-piperidon-(4)-äthylenketal ($C_{10}H_{19}NO_3$) α) Aus vorstehender Verbindung

Zu einer Suspension von 7 g $LiAlH_4$ in 200 ccm Äther werden tropfenweise unter Rühren 44 g der vorstehenden Base in 100 ccm Äther tropfenweise gegeben. Nach 2stdg. Rückflußkochen gibt man nacheinander 10 ccm Wasser und 10 ccm 2n-NaOH zu, rührt 2 Stdn., saugt ab und wäscht gründlich mit Äther. Beim Eindampfen der Ätherlösung scheiden sich Kristalle ab.

Ausb.: 31 g (85% d. Th.) 1-(3-Hydroxypropyl)-piperidon-(4)-äthylenketal vom Schmp. 86—87°.

 β) Aus Piperidon-(4)-äthylenketal

Eine Mischung von 42,5 g Piperidon-(4)-äthylenketal, 26,3 g Trimethylenchlorhydrin, 50 g K_2CO_3 , 1 g NaJ und 250 ccm Diäthylketon wird 10 Stdn.

²² H. Gilman und D. A. Shirley, J. Amer. Chem. Soc. **66**, 888 (1944).

unter Rühren zum Rückfluß erhitzt. Man saugt ab und engt das Filtrat ein. Beim Abkühlen kristallisiert die Hauptmenge; die Mutterlauge wird eingengt und der Rückstand im Vak. destilliert. Die Hauptfraktion siedet bei 115—125°/0,3 Torr; sie wird mit Äther verrieben und abgesaugt. Gesamtausb.: 43 g (72% d. Th.) des Ketals vom Schmp. 85—86°; Mischprobe mit vorstehender Verbindung: 85—86°.

1-(3-Chlorpropyl)-piperidon-(4)-äthylenketal (IV, C₁₀H₁₈ClNO₂)

Zu einer Lösung von 10 g 1-(3-Hydroxypropyl)-piperidon-(4)-äthylenketal in 50 ccm absol. Benzol werden tropfenweise 4 g SOCl₂ in 10 ccm Benzol gegeben. Man kocht 30 Min. unter Rückfluß, kühlt ab, dekantiert das Benzol und kristallisiert den Rückstand aus Isopropylalkohol um. Ausb.: 12,4 g (97% d. Th.) *1-(3-Chlorpropyl)-piperidon-(4)-äthylenketal-hydrochlorid* vom Schmp. 191—192°.

Die Base (aus dem Hydrochlorid mit Sodalösung) siedet bei 121—125°/0,6 Torr.

c) *Piperidone-(4) (Ic)*

Allgemeine Vorschrift

Die Hydrochloride der unter 1b beschriebenen Ketale (Id, vgl. Tab. 1) werden in der 10—15fachen Menge Wasser gelöst, mit 2n-HCl bis zur deutlich kongosauren Reaktion versetzt und dann 8—12 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Man macht die Lösung alkalisch und extrahiert mit Äther oder CH₂Cl₂. Der Eindampfrückstand wird gegebenenfalls umkristallisiert, destilliert oder in das Hydrochlorid übergeführt.

2. Piperidinole-(4) (Ie)

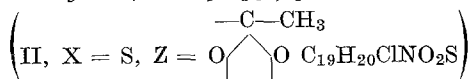
a) *Allgemeine Vorschrift A*

Die Piperidone-(4) (Ic) werden entweder in Gegenwart von Raney-Nickel in methanol. Lösung drucklos hydriert, oder man reduziert in äther. Lösung mit LiAlH₄ oder in methanol. Lösung mit NaBH₄ und arbeitet wie üblich auf. Die rohen Basen werden entweder umkristallisiert oder in äther. Lösung in ihre Hydrochloride übergeführt.

b) *Allgemeine Vorschrift B*

In Analogie zu Verfahren A unter 1b) setzt man ein substituiertes Alkylchlorid II mit Piperidinol-(4) um (vgl. Tab. 3).

c) *2-Acetyl-10-(3-chlorpropyl)-phenothiazin-äthylenketal*



Zu einer Lösung von 3,5 g Na in 350 ccm flüssigem NH₃ (in Gegenwart von 0,5 g FeCl₃ · 6 H₂O) gibt man 28,5 g 2-Acetyl-phenothiazin-äthylenketal²³ und rührt 1 Stde. Darauf werden 18 g 1,3-Chlorbrompropan zugegeben. Nach 5stdg. Rühren fügt man 300 ccm Äther zu und läßt das NH₃ über Nacht verdampfen. Der Rückstand wird mit Wasser versetzt, geschüttelt und nach dem Abtrennen der Ätherschicht nochmals mit Äther extrahiert. Nach dem Einengen der vereinigten Ätherextrakte verreibt man den Rückstand mit Äther und Ligroin, wobei die Mischung langsam kristallisiert.

²³ Junichi Nakazawa und Mitsui Watatani, Takamine Kenkyusho Nemjo 12, 25 (1960); Chem. Abstr. 55, 6483 (1961).

Ausb.: 16—18 g (44—50% d. Th.) rohes Ketal II $\left(X = S, Z = \text{O} \begin{array}{c} \diagup \text{C} \diagdown \\ \diagdown \text{O} \diagup \end{array} \begin{array}{c} \text{—C—CH}_3 \\ | \\ \text{O} \end{array} \right)$

vom Schmp. 80°, nach dem Umkristallisieren aus Methanol: Schmp. 87—89°.

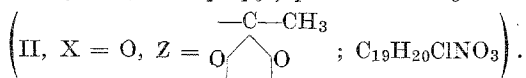
d) 2-Acetyl-10-[3-(4-hydroxypiperidyl)-propyl]-phenothiazin (5207)

Eine Mischung von 22 g des vorstehenden Produktes, 7,3 g Piperidinol-(4), 17 g K₂CO₃, 1,1 g NaJ und 280 ccm Diäthylketon wird 8 Stdn. in N₂-Atmosphäre unter Rückfluß gekocht. Danach saugt man ab, engt das Filtrat ein und nimmt den Rückstand mit Äther auf. Die Ätherlösung wird mit A-Kohle behandelt und darauf mit 2n-HCl extrahiert. Die wäßrige Phase wird alkalisch gemacht und ausgeäthert. Den Ätherrückstand nimmt man mit absol. Äther auf und fällt mit äther. HCl das Hydrochlorid, das aus Isopropylalkohol umkristallisiert wird. Ausb.: 21,0 g (82% d. Th.), Schmp. 159—160°.

2-(1-Hydroxyäthyl)-10-[3-(4-hydroxypiperidyl)-propyl]-phenothiazin (5226)

16,8 g des oben beschriebenen Hydrochlorids werden in 100 ccm Methanol gelöst. Nach Zugabe von 4 g KOH in 100 ccm Methanol trägt man 4 g NaBH₄ portionsweise ein und kocht 1 Stde. unter Rückfluß. Man verdünnt die Mischung mit ca. 1 l Wasser und extrahiert mehrmals mit CH₂Cl₂. Den Rückstand des Methylenchloridextraktes kristallisiert man aus Toluol um. Ausb.: 12 g (72% d. Th.), Schmp. 155—156°.

e) 2-Acetyl-10-(3-chlorpropyl)-phenoxazin-äthylenketal



Zu einer Suspension von 7 g NaNH₂ in 500 ccm flüssigem NH₃ werden 27 g 2-Acetylphenoxazin-äthylenketal²⁴, in 200 ccm absol. Äther suspendiert, langsam eingetragen. Nach 2stdg. Rühren gibt man 17 g 1,3-Chlorbrompropan zu, rührt weitere 4 Stdn., versetzt mit 300 ccm Äther und läßt dann das NH₃ über Nacht verdampfen. Die als Rückstand verbleibende Ätherlösung wird mit Wasser gewaschen und nach dem Trocknen eingedampft. Man löst den Ätherrückstand in 20 ccm Benzol und verdünnt mit 300 ccm Benzin. Wenn sich Kristalle abzuscheiden beginnen, dekantiert man von den Schmierern und dampft die Lösung ein. Der Rückstand wird aus Äther—Ligroin umkristallisiert. Ausb.: 18,6 g (54% d. Th.), Schmp. 82—84°.

Wenn man Schmierern und Mutterlauge einengt und den Eindampfrückstand mit alkohol-wäßriger HCl 30 Min. erwärmt und nach Verdünnen mit Wasser ausäthert, erhält man nach dem Verreiben des Ätherrückstandes mit absol. Äther noch ca. 4—6 g (13—20% d. Th.) 2-Acetyl-10-(3-chlorpropyl)-phenoxazin (C₁₇H₁₆ClNO₂) vom Schmp. 90—93°.

f) 2-Acetyl-10-[3-(4-hydroxypiperidyl)-propyl]-phenoxazin-äthylenketal (4659)

Eine Mischung von 17 g des vorstehenden Äthylenketals, 5 g Piperidinol-(4), 7 g K₂CO₃, 0,5 g NaJ und 150 ccm Butanon wird 10 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Man filtriert und dampft das Filtrat ein. Der Rückstand kristallisiert beim Verreiben mit Äther. Ausb.: 13,2 g (65% d. Th.), Schmp. 107—108°.

²⁴ H. Vanderhaeghe, J. Org. Chem. **25**, 747 (1960).

2-Acetyl-10-[3-(4-Hydroxypiperidyl)-propyl]-phenoxazin (4661)

12,2 g vorstehenden Ketals werden in 100 ccm Wasser aufgeschlämmt und mit ca. 10 ccm 2n-HCl in Lösung gebracht. Nach 4stdg. Stehenlassen macht man alkalisch und schüttelt mit CH_2Cl_2 aus. Der Rückstand des Extraktes wird mit Methanol verrieben und dann abgesaugt. Ausb.: 8,2 g (75% d. Th.), Schmp. 164—165°.

Hydrochlorid: Schmp. 239—241° (aus Äthanol).

3. 4-Alkoxypiperidin-Derivate (If)

a) 4-Alkoxypiperidine

4-Methoxypiperidin

140 g 4-Methoxypyridin^{15a}, 10 ccm Methanol und 10 ccm Wasser werden in einem 1-l-Schüttelautoklaven unter Zusatz von 0,5 g Ruthenium(IV)-oxyd bei einem Anfangsdruck von 150 Atm. Wasserstoff langsam auf 140° gebracht, bei welcher Temp. die Hydrierung einsetzt. Die Heizung ist sofort abzustellen, wenn die Temp. über 150° zu steigen beginnt; gegebenenfalls muß gekühlt werden. Die Hydrierung ist in 4 Stdn. beendet. Nach dem Erkalten filtriert man vom Katalysator, neutralisiert mit Mineralsäure und engt ein. Der Rückstand wird mit NaOH versetzt und mit Äther extrahiert. Die Destillation des Rückstandes vom Ätherauszug ergibt 103—111 g (70—75% d. Th.) 4-Methoxypiperidin vom Sdp. 163—166°.

Auf gleiche Weise wurden durch Reduktion der entsprechenden 4-Alkoxy-pyridinderivate folgende Basen gewonnen:

4-Äthoxypiperidin: Sdp. 174—176°.

4-n-Propoxypiperidin: Sdp. 196—198°.

4-i-Propoxypiperidin: Sdp. 184—186°.

b) Allgemeine Vorschrift zur Synthese von If

In Analogie zu Verfahren A unter 1 b) setzt man ein substituiertes Alkylchlorid II mit einem 4-Alkoxypiperidin um (vgl. Tab. 4).

c) Verätherung von 10-[3-(4-Hydroxypiperidyl)-propyl]-phenothiazin

(Ie, X = S, Z = H; $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{OS}$)

Zu einer Lösung von 13 g 10-[3-(4-Hydroxypiperidyl)-propyl]-phenothiazin und 10 g Aluminiumisopropylat in 100 ccm absol. Dioxan gibt man im Verlaufe von 8 Stdn. portionsweise eine äther. CH_2N_2 -Lösung (aus 36 g Nitrosomethylharnstoff). Nach mehrstdg. Rühren gießt man die Lösung in 2n-HCl, verwirft die ätherhaltige Schicht, macht die wäßrige Phase alkalisch und extrahiert mit Äther. Der Ätherextrakt wird eingengt, in wenig Äthanol aufgenommen und dann mit äthanol. Oxalsäure gefüllt. Das Oxalat wird aus Äthanol umkristallisiert. Ausb.: 12 g (70% d. Th.) 10-[3-(4-Methoxypiperidyl)-propyl]-phenothiazin-oxalat vom Schmp. 185—186°.

Aus dem Oxalat kann man die Base herstellen und aus dieser in Dioxan oder Isopropylalkohol das Hydrochlorid: Schmp. 157—158° (Mischprobe mit Hydrochlorid nach allgemeiner Vorschrift: 156—158°).

d) 2-Acetyl-9-(3-chlorpropyl)-carbazol ($\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClNO}$)

In 200 ccm flüssiges NH_3 werden nacheinander 5,8 g NaNH_2 und 20 g 2-Acetyl-carbazol²⁵, in 100 ccm absol. Tetrahydrofuran (THF) aufgeschlämmt,

²⁵ R. H. F. Manske und M. Kulka, Canad. J. Res. **28B**, 443 (1950); Chem. Abstr. **45**, 2467 (1951).

eingetragen. Nach 1stdg. Rühren gibt man 22 g 1,3-Chlorbrompropan zu und rührt unter Trockeneiskühlung weitere 6 Stdn. Nach dem Verdampfen des NH_3 werden Äther und Wasser zugegeben. Man schüttelt die Mischung, trennt die Ätherschicht ab, filtriert, trocknet und engt sie auf ca. 100 ccm ein. Die Kristalle werden abgesaugt. Aus der Mutterlauge gewinnt man beim Eindampfen noch eine kleine Menge. Gesamtausb.: 15,7 g (57% d. Th.) 2-Acetyl-9-(3-chlorpropyl)-carbazol vom Schmp. 99–101°.

Das Präparat ist für weitere Umsetzungen rein genug; es enthält geringe Mengen 2-Acetyl-carbazol.

4. 4-Aminopiperidinderivate

a) Durch Reduktion des Oxims von Ic ($X = S$, $Z = H$)

Oxim des 1-[3-Phenothiazinyl-(10)-propyl]-piperidons-(4)

Zu einer heißen Lösung von 2,6 g $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ in 50 ccm Äthanol werden unter Rühren 10 g des Piperidons Ic ($X = S$, $Z = H$) in 50 ccm Äthanol gegeben. Es fallen sofort Kristalle aus, die nach dem Abkühlen abgesaugt werden. Ausb.: 11 g (96% d. Th.) 1-[3-(Phenothiazinyl-10)-propyl]-piperidon-(4)-oxim-hydrochlorid vom Schmp. 228–230°. Die Base schmilzt bei 112 bis 114°.

1-[3-Phenothiazinyl-(10)-propyl]-4-aminopiperidin (4747; $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{S}$)

Zu einer Lösung von 2 g LiAlH_4 in 50 ccm THF läßt man langsam 7,6 g des vorstehenden Oxims in 50 ccm THF zulaufen. Nach 2½stdg. Erwärmen auf 60° versetzt man die erkaltete Mischung mit 10 ccm Wasser, rührt ½ Stde., filtriert und wäscht mit THF. Die vereinigten Filtrate werden im Vak. eingeeengt. Man nimmt den Rückstand in Methanol auf und neutralisiert mit äther. HCl. Die kristalline Fällung wird durch Zugabe von Äther vervollständigt. Ausb.: 6,2 g (70% d. Th.) Dihydrochlorid vom Schmp. 266–268°.

Man kann auch so verfahren, daß man das Oxim in Äthanol löst, mit NH_3 sättigt und dann drucklos in Gegenwart von Raney-Nickel hydriert.

b) Durch Reduktion des Piperidons Ic ($X = S$, $Z = H$) in Gegenwart von Ammoniak oder Methylamin

1-[3-Phenothiazinyl-(10)-propyl]-4-methylamino-piperidin

(8001; $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{S}$)

Eine Lösung von 10 g des Piperidons Ic ($X = S$, $Z = H$) in 100 ccm Methanol wird mit Methylamin gesättigt und dann drucklos in Gegenwart von Raney-Nickel hydriert. Das Filtrat wird auf ca. 50 ccm eingeeengt und dann mit äther. HCl neutralisiert. Das Dihydrochlorid wird abgesaugt. Ausb.: 9,6 g (76% d. Th.), Schmp. 263–264°.

Wenn man in Analogie zu vorstehendem Versuch an Stelle von Methylamin NH_3 nimmt, erhält man 4747 · 2 HCl vom Schmp. 266–268° (Mischprobe mit 4747 von 4a: 266–268°).

c) Durch Reduktion von Aminopyridinium-Verbindungen

1-[3-Phenothiazinyl-(10)-propyl]-4-dimethylamino-piperidin

(4645; $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{S}$)

Zu einer Lösung von 9,7 g 1-[3-(Phenothiazinyl-10)-propyl]-4-dimethylaminopyridinium-chlorid (4551)¹ und 1 g NaOH in 10 ccm Methanol läßt man bei 0° 8 g NaBH_4 in Methanol gelöst, zutropfen. Nach 5stdg. Rühren bei Zimmertemp. und nach 1½stdg. Rückflußkochen engt man das Reaktionsgemisch im Vak. ein, nimmt den Rückstand mit Wasser auf und schüttelt mit Äther aus. Der getrocknete Ätherextrakt wird eingeeengt, der Rückstand

in Methanol gelöst und mit äther. HCl gerade sauer gemacht. Das *Dihydrochlorid* wird nach dem Erkalten abgesaugt. Ausb.: 8,8 g (82% d. Th.), Schmp. 284—286°.

Auf gleiche Weise kann man auch 1-[3-Phenothiazinyl-(10)-propyl]-4-aminopyridiniumchlorid (4233) mit NaBH₄ reduzieren.

5. 4-(2-Hydroxyäthyl)-piperidin-Derivate (Ib)

a) 4-(2-Hydroxyäthyl)-piperidin

150 g 4-(2-Hydroxyäthyl)-pyridin²⁶ und 500 ccm absol. Äthanol werden in Gegenwart von 3 g Ruthenium(IV)-oxyd in einem 1-l-Autoklaven bei 90° und 160—190 Atm. Wasserstoff 80 Stdn. geschüttelt. Danach saugt man den Katalysator ab, engt das Filtrat ein und destilliert den Rückstand im Vak. Ausb.: 147 g (94% d. Th.) rohes 4-(2-Hydroxyäthyl)-piperidin vom Sdp._{0,2} 101—111°.

b) Allgemeine Vorschrift zur Herstellung von Ib

In Analogie zu Verfahren A unter 1b setzt man ein Alkylchlorid II mit 4-(2-Hydroxyäthyl)-piperidin um (vgl. Tab. 5). Im Falle von 5041 geht man von II $\left(X = S, Z = \begin{array}{c} -C-CH_3 \\ | \quad | \\ O \quad O \end{array} \right)$ aus, wobei zunächst Ib $\left(X = S, Z = \begin{array}{c} -C-CH_3 \\ | \quad | \\ O \quad O \end{array} \right)$ entsteht, das beim Behandeln mit Säure 5041 ergibt.

6. Piperidin-Derivate Ia

Die Synthesen der in Tab. 7 verzeichneten Piperidin-Derivate Ia wurden nach den bei 1b) angegebenen Methoden unter Verwendung von Piperidin an Stelle von Piperidin-(4)-ketal (Verfahren A) bzw. von 3-Piperidylpropylchlorid (Verfahren B) durchgeführt.

Tabelle 7. Piperidin-Derivate Ia (Hydrochloride)

Nr.	X	Z	Bruttoformel	Schmp. °C	Verfahren und Ausbeute in %
4568	—	H	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ · HCl	221—223	A 74
4678	—	COCH ₃	C ₂₂ H ₂₆ N ₂ O · HCl	188—189	A 78
4741 ²²	S	H	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ S · HCl	176—177	B 40
5200	S	COCH ₃	C ₂₁ H ₂₆ N ₂ OS · HCl	175—176	A 60
4499	O	H	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O · HCl	199—200	A 70
4767*	O	COCH ₃	C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₂ · HCl	230—232	A 85

* Hergestellt über das Ketal Ia $\left(X = O, Z = \begin{array}{c} -C-CH_3 \\ | \quad | \\ O \quad O \end{array} \right)$ vom Schmp. 80—81°.

Die Analysendaten der in der vorliegenden Arbeit genannten, neuen Verbindungen stimmen mit den berechneten Zahlenwerten überein.

²⁶ Geliefert von den Rütgers-Werken A. G., Castrop-Rauxel.