der durchschnittliche ^{15}N-Gehalt $\bar{c}$ der Endprodukte aus der Molmenge und dem ^{15}N-Gehalt des Ausgangsmaterials folgendermassen:

1. Versuch. $\bar{c}_{\text{Anilinhydrochlorid}} = (24{,}9 \cdot 0{,}37 + 0{,}50 \cdot 2 \cdot 1{,}35) : 25{,}9 = 0{,}40_8\%\ ^{15}N$,
$\bar{c}_{\text{p-Aminoazobenzol}} = (0{,}50 \cdot 2 \cdot 0{,}408 + 0{,}50 \cdot 0{,}458) : 1{,}50 = 0{,}42_5\%\ ^{15}N$.

2. Versuch. $\bar{c}_{\text{Anilinhydrochlorid}} = (1{,}57_5 \cdot 2{,}30 + 2 \cdot 1{,}50 \cdot 0{,}37) : 4{,}57_5 = 1{,}03_2\%\ ^{15}N$,
$\bar{c}_{\text{p-Aminoazobenzol}} = (1{,}50 \cdot 2 \cdot 1{,}03_2 + 1{,}50 \cdot 0{,}37) : 4{,}50 = 0{,}81_1\%\ ^{15}N$.

Die Messwerte der Tab. 1 sind mit der Annahme, dass die $-N \cdot C_6H_5$-Gruppen des Diazoamidobenzols einen völligen Austausch eingehen, quantitativ im Einklang. Dagegen bleibt das mittelständige Stickstoffatom des Triazenderivats vom Austausch ganz unberührt. Würde es nämlich ebenfalls von ihm erfasst werden, so müsste für jeden Versuch der durchschnittliche ^{15}N-Gehalt des resultierenden p-Aminoazobenzols mit dem des Anilinsalzes übereinstimmen und gleich dem $\bar{c}_k$-Wert sein, was offensichtlich nicht der Fall ist.

Dass analytisch wirklich aller schwere Stickstoff erfasst wurde, geht aus den berechneten und gefundenen $\bar{c}_k$-Werten hervor, unter denen der durchschnittliche Isotopengehalt an ^{15}N des gesamten in die Reaktion eingeführten Stickstoffs zu verstehen ist.

Der Stiftung für wissenschaftliche Forschung an der Universität Zürich danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Zusammenfassung.

Mit Hilfe von ^{15}N wird gezeigt, dass bei der durch Anilinhydrochlorid hervorgerufenen „Umlagerung" von Diazoamidobenzol in p-Aminoazobenzol ein quantitativer Austausch zwischen den $-N \cdot C_6H_5$-Gruppen des Triazenderivates und denen des Anilinsalzes stattfindet. Dagegen wird das mittelständige Stickstoffatom des Diazoamidobenzols von dem Austausch nicht berührt.

Physikalisch-chemisches Institut der Universität Zürich.

---

193. Synthese und analgetische Wirkung einiger 1-Methyl-4-phenyl-piperidin-(4)-alkylsulfone.

1. Mitteilung

von **J. Büchi, M. Prost**[1]**, H. Eichenberger** und **R. Lieberherr.**

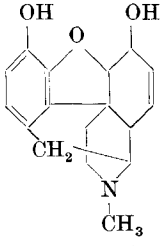
(6. VI. 52.)

A. Einleitung.

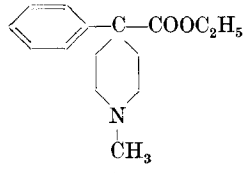
Seit seiner Entdeckung ist das Morphin (I) während langer Zeit das wichtigste Analgeticum geblieben. Erst in den letzten zehn Jahren wurde eine Reihe von synthetischen Analgetica hervor-

[1]) *M. Prost*, Diss. ETH., Zürich 1952 (im Druck).

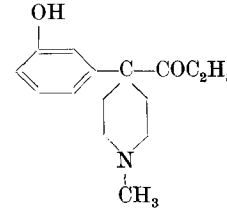
gebracht, die Bausteine der Morphinmolekel darstellen. Der erste grosse Erfolg war die Synthese des Dolantins (II) durch *Eisleb*[1]). Auf der Suche nach besseren Analgetica wurde die Stoffklasse der Ketobemidone (*Hoechst* Nr. 10720) von verschiedenen Forschergruppen[2])[3])[4]) entwickelt und weiterbearbeitet, woraus das Cliradon (III)[3]) entstanden ist.



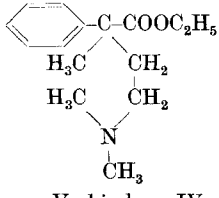
Morphin I



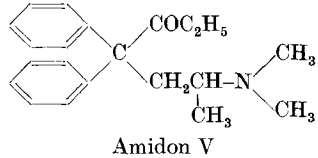
Dolantin II



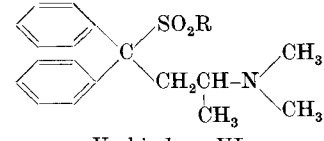
Cliradon III



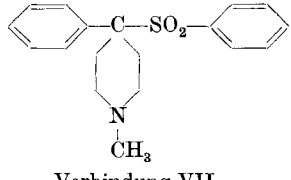
Verbindung IV



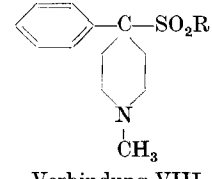
Amidon V



Verbindung VI



Verbindung VII



Verbindung VIII

Wie beim Morphin, führt die Aufspaltung des Piperidinringes im Dolantin zum völligen Verlust der analgetischen Wirkung; der α-Methyl-α-phenyl-γ-dimethylaminobuttersäureäthylester (IV) ist analgetisch unwirksam. Dagegen zeigte der Ersatz der α-Methylgruppe am quaternären C-Atom der Verbindung IV durch einen zweiten Phenylkern einen Erfolg. Auf Grund dieser Beobachtung entwickelten *Bockmühl & Ehrhart*[2])[5]) die Polamidonreihe mit einer Anzahl sehr gut wirksamer Analgetica. In diese Reihe gehört das Amidon (V), das sich im klinischen Gebrauch als stark wirkendes Analgeticum von guter Verträglichkeit erwiesen hat und heute schon sehr viel verwendet wird. Durch Ersatz der Ketogruppierung des

[1]) *Eisleb*, B. **74**, 1433 (1941).
[2]) *B.I.O.S.*, Final Report No. **116**, Item No. **24**, pp. 51, 55, 57, 65.
[3]) *Kägi & Miescher*, Helv. **32**, 2489 (1949).
[4]) *Avison & Morrison*, Soc. **1950**, 1469.
[5]) *Bockmühl & Ehrhart*, A. **561**, 52 (1949).

Amidons durch eine Alkylsulfon-Gruppe gelangten *Klenk, Suter & Archer*[1]) zu den pharmakologisch recht gut wirksamen Benzhydrylsulfonen VI, von denen die Äthylverbindung (R = C_2H_5) am besten wirken soll. Die analgetische Wirkung dieses Sulfons entspricht ungefähr derjenigen des Amidons, doch ist die Toxizität nur halb so gross.

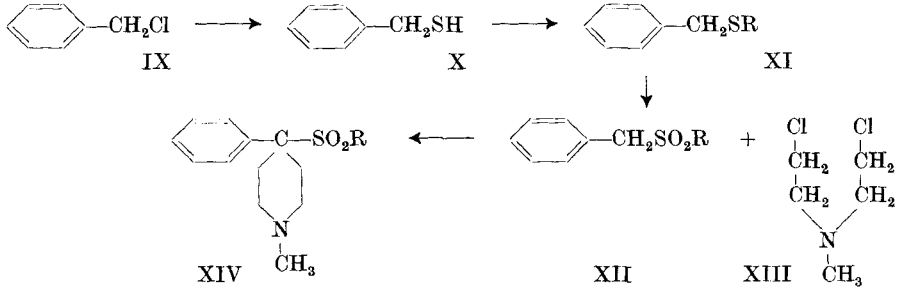
Eisleb[2])[3]) hat schon bei seinen Versuchen über Kondensationen mit Natriumamid über eine Sulfon-Verbindung der Piperidinreihe berichtet, doch scheint er das hergestellte 1-Methyl-4-phenyl-piperidin-(4)-phenylsulfon (VII) pharmakologisch nicht untersucht zu haben.

In Anlehnung an die Beobachtungen von *Archer* et al.[1])[4]) haben wir uns in der vorliegenden Arbeit die Aufgabe gestellt, Alkylsulfon-Analoga des Dolantins (II) herzustellen und pharmakologisch zu untersuchen (VIII).

B. Synthese der 1-Methyl-4-phenyl-piperidin-(4)-alkylsulfone.

Für die Darstellung dieser Verbindungen wählten wir die Methode von *Eisleb*[2]), indem wir Benzyl-alkylsulfone XII mit N-Methyl-di-(2-chloräthyl)-amin (XIII) mittels Natriumamid unter Ringschluss kondensierten. Schon *Eisleb*[2]) hatte beobachtet, dass die beiden Wasserstoffatome der Methylengruppe im Benzyl-phenylsulfon genügend beweglich sind, um mit N-Methyl-di-(2-chloräthyl)-amin unter Einwirkung von Natriumamid zu reagieren. Er bemerkte dazu, dass damit der zu erwartende „acidifierende Einfluss" der Phenylsulfon-Gruppe auf die benachbarte Methylengruppe bestätigt sei. Wir konnten nun nachweisen, dass auch die Benzylalkylsulfone zur Ringschlussreaktion mittels Natriumamid und N-Methyl-di-(2-chloräthyl)-amin befähigt sind.

Reaktionsschema:

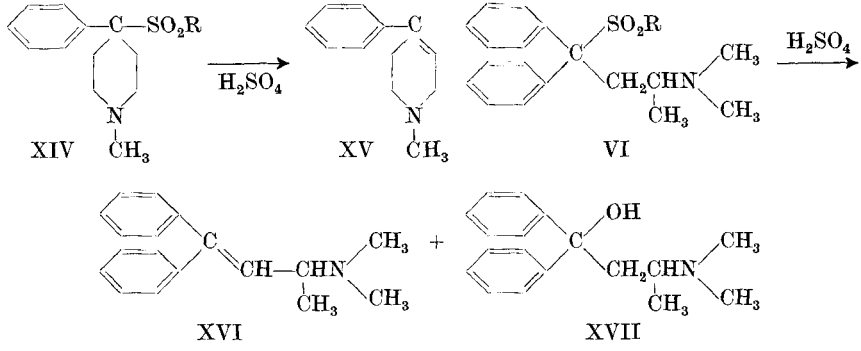


[1]) *Klenk, Suter & Archer*, Am. Soc. **70**, 3846 (1948).
[2]) *Eisleb*, B. **74**, 1433 (1941).
[3]) *Eisleb*, DRP. 735866 (1943).
[4]) *Tuller, Wetterau & Archer*, Am. Soc. **70**, 3959 (1948).

Um zu den für diese Synthese benötigten Benzyl-alkylsulfonen XII zu gelangen, kondensierten wir Benzylmercaptan (X) mit überschüssigem Alkylhalogenid in Natriumalkoholat-Lösung, wobei wir den entsprechenden Thioäther XI erhielten. Diesen oxydierten wir mit Wasserstoffsuperoxyd zum entsprechenden Sulfon XII. Das benötigte Benzylmercaptan (X) konnte ohne Schwierigkeiten nach bekannter Methode[1]) aus Benzylchlorid (IX) und Thioharnstoff gewonnen werden.

Wir versuchten im weiteren, Verbindungen der Phenyl-piperidin-alkylsulfon-Reihe herzustellen, bei denen wir die Methylgruppe am Piperidin-Stickstoffatom durch grössere Alkylreste ersetzen wollten. In Anlehnung an eine Vorschrift von *Eisleb*[2]) versuchten wir durch Behandlung von 1-(p-Toluolsulfonyl)-4-phenylpiperidin-(4)-alkylsulfonen[3]) mit Schwefelsäure die p-Toluolsulfonyl-Gruppe („Tosylgruppe") abzuspalten, um sie nachher durch verschieden grosse Alkylreste ersetzen zu können. Nach der Behandlung mit Schwefelsäure mussten wir aber feststellen, dass an Stelle der p-Toluolsulfonylgruppe die Alkylsulfon-Gruppe am quaternären Kohlenstoffatom 4 abgespalten wurde, während gleichzeitig eine Doppelbindung im Piperidinring entstanden war.

Abspaltung der Alkylsulfon-Gruppen.



Auf Grund dieser überraschenden Beobachtungen behandelten wir auch einige 1-Methyl-4-phenyl-piperidin-(4)-alkylsulfone (XIV) ebenfalls mit Schwefelsäure und konnten die gleiche Abspaltung der Alkylsulfon-Gruppe unter Bildung einer Doppelbindung im Piperidinring feststellen. Es entstand dabei das von *Lee* et al.[4]) auf anderem Wege hergestellte 1-Methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin (XV).

[1]) *Veibel & Lillelund*, Bull. [5] **5**, 1154 (1938).

[2]) *Eisleb*, B. **74**, 1433 (1941).

[3]) Beschreibung dieser Verbindungen siehe in einer nächsten Mitteilung und bei *M. Prost*, Diss. ETH., Zürich 1952 (im Druck).

[4]) *Lee* et al., J. Org. Chem. **12**, 894 (1947).

Nach Abschluss dieser Arbeiten fanden wir eine Bestätigung für diese überraschenden Beobachtungen in einer Publikation von *Archer & Auerbach*[1]), die eine ähnliche Abspaltung der Alkylsulfon-Gruppe in der bereits erwähnten Reihe der Benzhydryl-alkylsulfone (VI)[2]) unter Bildung der Verbindungen XVI und XVII feststellen konnten.

Experimenteller Teil.

Die Smp. sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert. Die Mikroanalysen sind von Fräulein *E. Kunz* im Mikrolaboratorium der organisch-technischen Abteilung der ETH. in Zürich ausgeführt worden.

Benzyl-methylsulfid: In einem Dreihalskolben gaben wir zu einer Lösung von 4,6 g Natrium in 200 cm³ absolutem Alkohol 25 g Benzylmercaptan zu und tropften langsam 35 g Methyljodid hinein. Das Gemisch erhitzten wir 4 Std. zum Sieden. Nach dem Verdampfen des Alkohols im Vakuum wurde der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Äther extrahiert. Die ätherische Lösung wurde mit Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Die zurückbleibende gelbliche Flüssigkeit destillierten wir im Vakuum $Kp_{12mm} = 90–91°$[3]). Erhalten 10 g (36% Ausbeute). Nach diesem Verfahren stellten wir alle übrigen in Tab. 1 zusammengestellten Thioäther her.

Tabelle 1.

Benzylalkylsulfide.

R	Siedepunkte / mm Druck		Ausbeute in %
	gefunden	nach Literatur	
$-CH_3$	90–91° /12	91–92° /12 [3])	36
$-C_2H_5$	98–99° /13	220–223°/760[4])	76
$-C_3H_7$-n	112° /14		73,8
$-C_3H_7$-iso	99–104°/14		63
$-C_4H_9$-n	123° /14		75
$-C_4H_9$-iso	118° /13	243–244°/760[4])	76
$-C_5H_{11}$-n	146–147°/14		80
$-C_5H_{11}$-iso	135–136°/14		70
$-C_3H_5$ (Allyl)	115–116°/14	121–122°/12 [3])	76
$-C_6H_{11}$ (Cyclohexyl)	162–166°/14		40

Benzyl-methylsulfon: In einem Dreihalskolben von 100 cm³ Inhalt wurden 10 g Benzyl-methylsulfid in 30 cm³ Eisessig gelöst und auf 80° erwärmt. Bei dieser Temperatur tropften wir unter gutem Rühren 20 g 30-proz. Wasserstoffsuperoxyd hinzu. Da die Reaktion anfänglich sehr stark exotherm verläuft, muss während des Zutropfens gekühlt werden, um die Temperatur im Bereich von 80–85° zu halten. Nach beendigtem Zutropfen des Perhydrols wurde noch 3 Std. auf 80–85° erwärmt und hierauf abkühlen gelassen. Das erkaltete Reaktionsgemisch gossen wir in Eiswasser, wobei das Sulfon

[1]) *Archer & Auerbach*, Am. Soc. **73**, 1840 (1951).
[2]) *Klenk, Suter & Archer*, Am. Soc. **70**, 3846 (1948).
[3]) *v. Braun & Engelbertz*, B. **56**, 1576 (1923).
[4]) *Adams* et al., Am. Soc. **42**, 2369 (1920).

kristallin ausfiel. Es wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert. F. 127° [1]). Erhalten: 8 g (70% Ausbeute).

Die in Tab. 2 aufgeführten Sulfone erhielten wir in analoger Weise.

Tabelle 2.

Benzyl-alkylsulfone.

—CH_2SO_2—R			Mikroanalysen der Sulfone				Ausbeuten in %
R	Schmelzpunkte in ° C		% C Ber.	% C Gef.	% H Ber.	% H Gef.	
	gefunden	n. Literatur					
—CH_3	127	127[1])					70
—C_2H_5	84	84[1])					90
—C_3H_7-n	86	—	60,57	60,73	7,12	7,09	55
—C_3H_7-iso	65	—	60,57	60,59	7,12	7,28	55
—C_4H_9-n	94	—	62,23	62,01	7,60	7,82	63
—C_4H_9-iso	87	—	62,23	62,39	7,60	7,68	71
—C_5H_{11}-n	100,5	—	63,68	63,97	8,02	8,14	80
—C_5H_{11}-iso	103—104	—	63,68	63,88	8,02	8,08	91
—C_3H_5 (Allyl) . . .	61—62	64—65[2])	61,20	61,20	6,16	6,24	40
—C_6H_{11} (Cyclohexyl)	102	—	65,51	65,54	7,61	7,87	74

1-Methyl-4-phenyl-piperidin-(4)-methylsulfon: Das benötigte N-Methyl-di-(2-chloräthyl)-amin ist sehr unbeständig und lässt sich nur in Form seines Hydrochlorids aufbewahren. Daher wurde die freie Base vor jeder Kondensation aus dem Hydrochlorid frisch bereitet. Hierzu lösten wir 6 g N-Methyl-di-(2-chloräthyl)-amin-hydrochlorid[3]) in einem Scheidetrichter in möglichst wenig Eiswasser auf, setzten 1,2 g Ätznatron in wenig Wasser zu und fügten unter Eiszugabe noch ca 10 cm³ einer konzentrierten Pottaschelösung bei. Die ölig ausgeschiedene Base wurde in 25 cm³ Toluol aufgenommen. Diese Toluollösung trockneten wir mit geglühter Pottasche und filtrierten sie rasch durch eine Glasfilternutsche direkt in das Reaktionsgefäss (Dreihalskolben mit Thermometer, Rührer und Rückflusskühler). Zu dieser Lösung gaben wir 4,8 g Benzylmethylsulfon und setzten unter Rühren portionenweise 3 g fein pulverisiertes Natriumamid hinzu. Man verwendet mit Vorteil Natriumamid, das bis kurz vor Gebrauch unter inerten Lösungsmitteln aufbewahrt worden ist. Es lässt sich explosionslos in einer leicht vorgewärmten Reibschale pulverisieren. Da das Benzyl-methylsulfon in Toluol relativ schwer löslich ist, mussten wir auf ca. 70° erwärmen, bis die exotherme Reaktion unter Gasentwicklung und Gelbfärbung eintrat. Bei den Benzyl-alkylsulfonen mit grösseren Alkylresten begann die Reaktion schon bei 45—50°, da diese Sulfone schon bei tieferen Temperaturen in Toluol löslich sind. Wir hielten die Temperatur des Reaktionsgemisches 1 Std. auf derjenigen Höhe, bei der die Reaktion eingesetzt hatte. Dann wurde die Temperatur langsam auf 95—100° gesteigert und 4 Std. auf dieser Höhe belassen, wobei die Farbe des Reaktionsgemisches von Dunkelgelb in Hellgrau wechselte. Das Gemisch liessen wir dann über Nacht ohne Rühren erkalten. Den breiigen Kolbeninhalt

[1]) *Fromm & De Seixas Palma*, B. **39**, 3308 (1906).

[2]) *Adams, Bramlet & Tendick*, Am. Soc. **42**, 2369 (1920).

[3]) Das N-Methyl-di-(2-chloräthyl)-amin-hydrochlorid ist uns in freundlicher Weise von der Firma *Lautenberg & Co.* in Locarno zur Verfügung gestellt worden, wofür wir an dieser Stelle unsern besten Dank aussprechen.

gossen wir auf Eis und schüttelten mit n. Salzsäure durch. Den vom Toluol getrennten, salzsauren Auszug entfärbten wir mit Aktivkohle und machten ihn mit Soda stark alkalisch. Die als Öl ausgefallene Base wurde mit viel Äther extrahiert. Bei den 1-Methyl-4-phenyl-piperidin-(4)-alkylsulfonen mit höheren Alkylresten verwendeten wir mit Erfolg ein Gemisch von Äther-Benzol 1:1 zur Extraktion der Basen, weil diese mit zunehmender Grösse des Alkylrestes immer schlechter ätherlöslich werden. Nach dem Trocknen der Lösung mit geglühter Pottasche wurde eingeengt, worauf die Base beim Erkalten auskristallisierte. Die freie Base konnte aus Alkohol-Äther umkristallisiert werden. Erhalten: 3,6 g (49% Ausbeute), F. 140°.

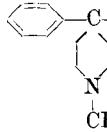
11,872 mg Subst. gaben 26,72 mg CO_2 und 8,01 mg H_2O
$C_{13}H_{19}O_2NS$ Ber. C 61,63 H 7,56% Gef. C 61,58 H 7,55%

Hydrochlorid: 2 g reine Base wurden in absolutem Äther unter Zugabe von etwas absolutem Alkohol gelöst. Durch Einleiten von trockenem Salzsäure-Gas in der Kälte entstand das Hydrochlorid des 1-Methyl-4-phenyl-piperidin-(4)-methyl-sulfons, das aus Alkohol-Äther umkristallisiert wurde. Erhalten: 2,0 g Hydrochlorid, F. 210—212° (unter Aufschäumen).

Die in Tab. 3 aufgeführten 1-Methyl-4-phenyl-piperidin-(4)-alkyl-sulfone wurden auf gleiche Weise hergestellt.

Tabelle 3.

1-Methyl-4-phenyl-piperidin-(4)-alkylsulfone.



R	Schmelzpunkte		Mikroanalyse der Basen				Ausbeuten in %
	Basen	HCl-Salze	% C Ber.	% C Gef.	% H Ber.	% H Gef.	
$-CH_3$	140°	210—212°	61,63	61,58	7,56	7,58	49
$-C_2H_5$	142°	198°	62,89	62,65	7,92	7,97	80
$-C_3H_7$-n	125–127°	245°	64,02	64,03	8,24	8,14	28
$-C_3H_7$-iso	165–166°	250°	64,02	63,99	8,24	8,43	26
$-C_4H_9$-n	125°	260°	65,05	65,19	8,53	8,49	69
$-C_4H_9$-iso	150°	258°	65,05	65,65	8,53	8,76	80
$-C_5H_{11}$-n	101°	241°	65,98	65,95	8,80	9,03	70
$-C_5H_{11}$-iso	146°	266°	65,98	66,11	8,80	8,99	65
$-C_6H_{11}$ (Cyclohexyl)	193°	277°	67,25	67,20	8,47	8,53	64

1-Methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin: Wir erhitzten 21,3 g 1-Methyl-4-phenylpiperidin-(4)-äthylsulfon in 175 g 50-proz. Schwefelsäure 10 Std. auf 130—135° am Rückfluss. Nach dem Abkühlen verdünnten wir die dunkelbraune, nach Mercaptan riechende Lösung mit Eiswasser, entfärbten mit Aktivkohle und machten mit Natronlauge stark alkalisch. Die durch Extraktion gewonnene ätherische Lösung wurde mit Pottasche getrocknet und eingedampft. Beim Verdampfen zur Trockene kristallisierte der Rückstand, F. 33°. Das Produkt destillierten wir im Vakuum. $Kp_{12\,mm}$ 128—132°. Das ölige Destillat kristallisierte beim Stehen wieder.

11,310 mg Subst. gaben 34,45 mg CO_2 und 9,02 mg H_2O
$C_{12}H_{15}N$ Ber. C 83,18 H 8,72% Gef. C 83,12 H 8,92%

Hydrochlorid: Durch Lösen in abs. Äther und Fällen durch Einleiten von trockenem Salzsäure-Gas gewannen wir in üblicher Weise das Hydrochlorid, das aus Alkohol-Äther umkristallisiert werden kann. F. 249—250° (unter Aufschäumen. (Lit. F. 241—243°[1]).)

12,433 mg Subst. gaben 31,56 mg CO_2 und 8,86 mg H_2O

$C_{12}H_{15}N$, HCl Ber. C 68,72 H 7,69% Gef. C 69,27 H 7,97%

Erhitzten wir 3 g 1-Methyl-4-phenyl-piperidin-(4)-isoamylsulfon in 35 g 50-proz. Schwefelsäure 8 Std. auf 130° und arbeiteten wie oben auf, so erhielten wir bei der Destillation das gleiche 1-Methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin wie aus der Äthylsulfon-Verbindung. $Kp_{14\,mm}$ 130—134°; F. 32—34°.

11,166 mg Subst. gaben 33,95 mg CO_2 und 8,77 mg H_2O

$C_{12}H_{15}N$ Ber. C 83,18 H 8,72% Gef. C 82,98 H 8,79%

Das wie oben aus der Base bereitete *Hydrochlorid* zeigte wieder F. 249—250°; Misch-F. mit dem Hydrochlorid des zuerst hergestellten Spaltproduktes ohne Depression.

C. Ergebnisse der pharmakologischen Prüfungen.

Die pharmakologische Untersuchung der hergestellten Verbindungen wurde im pharmakologischen Laboratorium der *Dr. A. Wander AG.* in Bern von Herrn Dr. *H. Eichenberger* durchgeführt, wofür wir an dieser Stelle unsern besten Dank aussprechen. Auch für die Freigabe dieser Resultate danken wir bestens.

Die hergestellten Verbindungen wurden an weissen Mäusen beiderlei Geschlechts im Gewicht von 20—25 g auf ihre analgetische und sedative Wirkung untersucht. Zur Untersuchung der analgetischen Wirkung wurde das folgende neue Verfahren benutzt:

Prinzip: Bei langsam ansteigender Bodentemperatur eines Becherglases, in dem sich eine Maus befindet, wird die Zeit gemessen, bis das Tier reagiert.

Reagenzien und Tiere: Weisse Mäuse beiderlei Geschlechts im Gewicht von 20—25 g. 5 Tiere pro Gruppe. Prüfsubstanz als Aufschwemmung in 2-proz. Gummi arabicum, in der Regel 100 mg/kg p.o. Pyramidon als Vergleichssubstanz (braucht nicht immer mitgeführt zu werden).

Ausführung: Pro dosi werden mindestens 5 Mäuse verwendet. Diese werden einzeln in Bechergläser, die mit einem Gitter verschlossen werden, gesetzt. Jedes Becherglas wird nun einzeln auf eine Zink- oder Bleiplatte gestellt, die in einem Wasserbad von 60° steht und vom Wasser eben noch einige mm überflutet wird. Die Zeit von diesem Moment bis zur Reaktion des Tieres wird gemessen. Als positive Reaktion wird nur eine deutliche Schmerzreaktion gewertet, wie Abheben der Hinterpfoten, Sprung, Lecken der Hinterpfoten, nicht aber Lecken der Vorderpfoten oder Schnauzwischen. Diese Reaktionszeit wird dreimal vor der peroralen Eingabe der Prüfsubstanz zur Zeit 30, 15 und 0 Min. gemessen. Nur Tiere, die jedesmal innerhalb 6—12 Sek. reagieren, werden verwendet. Nach Eingabe des Mittels wird nach 15, 30, 45, 60, 90 und 120 Min. gemessen, für jede Zeit die durchschnittliche Reaktionszeit berechnet und in % der zur Zeit 0 gemessenen Reaktionszeit = 100% aufgetragen.

Auswertung: Die Beurteilung geschieht durch Vergleich mit der Wirkung von Pyramidon (100 mg/kg) das gewöhnlich einen Reaktionszeitanstieg auf 150—200% verursacht. Diese Wirkung wird als + + bezeichnet. Stärker als Pyramidon, d. h. > 200% = + + +, schwächer als Pyramidon, d. h. < 150% = +. Genauere Wertbestimmung des Präparates erfolgt durch Variation der Dosis.

Die Prüfung auf sedative Wirkung erfolgte gleichzeitig mit derjenigen auf analgetische Wirkung. Zeigten die mit der Prüfsubstanz (100 mg/kg) peroral behandelten Tiere während dem Analgesie-Test Schläfrigkeit und Aktivitätsverlust, so wurde der eigentliche Test auf sedative Wirkung angeschlossen. Zu diesem Zwecke wurden die

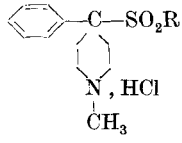
[1]) *Lee* und Mitarbeiter, J. Org. Chem. **12**, 894 (1947).

Tiere (Ratten oder Mäuse) nach Applikation der Prüfsubstanz in einer Dosis von $^1/_4$ der Lethaldosis (DL/50) in liegende Zylindergefässe gebracht und ihre Reaktionsfähigkeit nach bestimmten Zeitabständen geprüft.

Die Toxizität wurde auf übliche Weise durch Festlegung der 50-proz. letalen Dosis bestimmt.

Tabelle 4.

Analgetische und sedative Wirkung und Toxizität der 1-Methyl-4-phenyl-piperidin-(4)-alkylsulfon-hydrochloride.



Art der Verbindungen	R	Analgesie bei 100 mg/kg	Sedative Wirkung bei $^1/_4$ DL/50	Toxizität DL/50 p. o. Maus, in mg/kg
Vergleichspräparate	Pyramidon	+ +	+	900
	Dolantin (II)	+ +	gering	325
1-Methyl-4-phenyl-piperidin-(4)-alkylsulfon-hydrochloride	$-CH_3$	+(+)	0	ca. 500
	$-C_2H_5$	+ +	gering	1300
	$-C_3H_7$-n	+ +	gering	ca. 500
	$-C_4H_9$-n	–	0	700
	$-C_5H_{11}$-n	+	0	ca. 500
	$-C_3H_7$-iso	+	gering	425
	$-C_4H_9$-iso	+ +	100 mg/kg +	ca. 750
	$-C_5H_{11}$-iso	+ +	0	ca. 375
	$-C_6H_{11}$ (Cyclo)	+ +	0	ca. 375
1-Methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetra-hydro-pyridin-hydrochlorid	—	toxisch	toxisch	ca. 150

Diskussion der pharmakologischen Untersuchungsergebnisse.

Auf Grund der Resultate der Tab. 4 können wir ersehen, dass bei den 1-Methyl-4-phenyl-piperidin-(4)-alkylsulfon-hydrochloriden die erwartete analgetische Wirkung zu finden ist. Sie ist von der Grössenordnung der Dolantin-Wirkung, wobei jedoch die Äthyl-Verbindung viermal weniger toxisch ist als das Dolantin. Die n-Propyl-Verbindung zeigt noch dieselben analgetischen Wirkungswerte bei etwas erhöhter Toxizität, während die Wirkung bei weiterer Vergrösserung der unverzweigten Alkylkette in der Alkylsulfon-Gruppe stark absinkt. In der Reihe der verzweigten Alkylsulfone (Iso-Reihe)

nimmt dagegen die Wirkung vom Isopropyl- bis zum Isoamyl-Derivat zu, während die Toxizität dieser Verbindungen eher grösser ist als die der unverzweigten Homologen. Das Cyclohexylsulfon-Derivat zeigt bei guter analgetischer Wirkung ebenfalls eine erhöhte Toxizität, die aber immer noch etwas geringer ist als die des Dolantins. Das als Spaltprodukt auftretende 1-Methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-hydrochlorid zeigt wie erwartet keine analgetische Wirkung, sondern ist im Gegenteil ausserordentlich toxisch. Die sedativen Eigenschaften der Verbindungen sind gering.

Die Beobachtung, dass durch den Ersatz der funktionellen Carbonylgruppen in bekannten Analgetica durch eine Sulfon-Gruppe die Toxizität bei gleichbleibender analgetischer Wirkung stark erniedrigt wird, konnten schon *Klenk, Suter & Archer*[1]) in der Amidon-Reihe bei den von ihnen hergestellten Benzhydryl-alkylsulfonen (VI) in analoger Weise feststellen.

D. Zusammenfassung.

Es wird die Herstellung einiger 1-Methyl-4-phenyl-piperidin-(4)-alkylsulfone beschrieben. Durch Behandlung mit 50-proz. Schwefelsäure wird die Alkylsulfon-Gruppe in ähnlicher Weise wie bei den von *Klenk* und Mitarbeitern[1]) hergestellten Benzhydryl-alkylsulfonen[2]) unter Bildung einer Doppelbindung am quaternären C-Atom des Piperidinringes abgespalten. Die hergestellten Alkylsulfon-Verbindungen sind zum Teil ebenso gut analgetisch wirksam wie das Dolantin. Beim Ersatz der Carbäthoxy-Gruppe des Dolantins durch die Äthylsulfon-Gruppe bleibt die analgetische Wirkung voll erhalten, während die Toxizität auf einen vierfach geringeren Wert absinkt. Dies stimmt mit den von *Klenk* und Mitarbeitern[1]) in der Amidonreihe gemachten Beobachtungen überein.

Pharmazeutisches Institut der Eidg. Techn. Hochschule
in Zürich, und Wissenschaftl. Forschungsabteilung
der Dr. *A. Wander AG.* in Bern.

[1]) *Klenk, Suter & Archer*, Am. Soc. **70**, 3846 (1948).
[2]) *Archer & Auerbach*, Am. Soc. **73**, 1840 (1951).