

6. Favorable conditions for a selective separation of the two constituents of starch are determined.

7. The amylopectins have been separated into several subfractions. The amyloses on the other hand have yielded only one fraction, except in the case of tapioca amylose, where two subfractions are obtained.

Laboratoire de chimie organique de l'Université
de Genève.

101. Synthese und analgetische Wirkung einiger 4-Phenyl-piperidin-(4)-alkylsulfone.

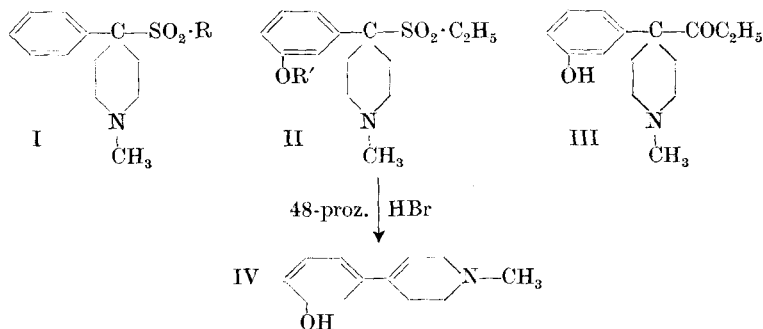
2. Mitteilung

von J. Büchi, M. Prost, E. Eichenberger und R. Lieberherr †.

(18. IV. 53.)

A. Einleitung.

In unserer 1. Mitteilung¹⁾ beschrieben wir die Synthese und analgetische Wirkung Dolantin-ähnlicher Sulfone I. Die Darstellung entsprechender Cliradon-artiger Verbindungen II sollte uns den Einfluss der *m*-Oxygruppe im Phenylring auf die pharmakologische Wirkung in der Reihe dieser Sulfone zeigen. Denn für Cliradon (III) war durch die Einführung der *m*-ständigen Hydroxylgruppe eine Wirkungssteigerung gegenüber den Bemidonen erzielt worden²⁾³⁾⁴⁾. Ausserdem war der Einfluss der *N*-Substitution auf die analgetische Wirkung zu überprüfen.



¹⁾ M. Prost, Diss. ETH. Zürich 1952; Büchi, Prost, Eichenberger & Lieberherr, Helv. **35**, 1527 (1952).

²⁾ Kägi & Miescher, Helv. **32**, 2489 (1949).

³⁾ Avison & Morrison, Soc. **1950**, 1469.

⁴⁾ BIOS, No. **116**, 51, 55, 57, 65.

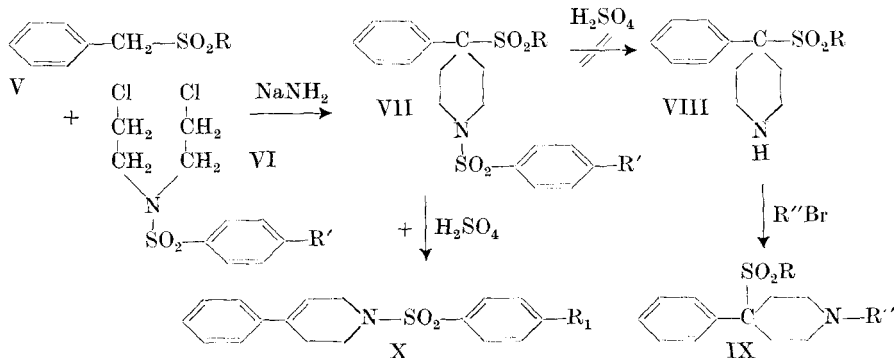
B. Synthese von m-Methoxy-, m-Acetoxy- und m-Oxy-phenyl-Derivaten.

In Angleichung an das Vorgehen von *Kägi & Miescher*¹⁾ und *Avison & Morrison*²⁾ sind wir von m-Methoxybenzylbromid ausgegangen, gelangten durch Reaktion mit Äthylmercaptan zum Thioäther und durch Oxydation des letzteren zum Sulfon. Hierauf bauten wir den Piperidinring durch Kondensation mit Methyl-di-(2-chloräthyl)-amin auf. Durch Verseifung der entsprechenden m-Methoxy-Verbindung nach der Methode von *Avison & Morrison*²⁾ hofften wir, zur m-Oxy-Verbindung (II, R' = H) zu gelangen. Wir mussten feststellen, dass es sich beim Reaktionsprodukt um eine sehr luftempfindliche Substanz handelt. Auch der Umweg über die m-Acetoxyphenyl-Verbindung zeigte keinen Erfolg, da es uns nicht gelang, ein eindeutiges Verseifungsprodukt zu isolieren. Wir vermuten, dass es bei der Behandlung der m-Methoxy-Verbindung mit konzentrierter Bromwasserstoffsäure gleichzeitig zur Abspaltung der Äthylsulfongruppe kam (IV); diese Vermutung ist z. Z. Gegenstand besonderer Untersuchungen.

C. Synthese von 1-Arylsulfonyl-4-phenyl-piperidin-(4)-alkylsulfonen.

Ferner bereiteten wir eine homologe Reihe von 1-Arylsulfonyl-4-phenyl-piperidin-(4)-alkylsulfonen (VII) in der Absicht, nach Abspaltung der Arylsulfongruppen und N-Alkylierung verschiedene 1-Alkyl-4-phenyl-piperidin-(4)-alkylsulfone (IX) zu erhalten. Die 1-Arylsulfonyl-Verbindungen VII erhielten wir durch Kondensation der Benzylalkylsulfone V mit Benzol- resp. p-Toluol-sulfonsäure-dichloräthylamin (VI) in üblicher Weise mit Natriumamid. Bei Behandlung mit Schwefelsäure kam es aber nicht zur Abspaltung des

Reaktionsschema.



1) *Kägi & Miescher*, Helv. **32**, 2489 (1949).

2) *Avison & Morrison*, Soc. **1950**, 1469.

N-Substituenten, sondern auch hier zur Aufspaltung der C–S-Bindung am Piperidinkern unter Bildung von 1-Arylsulfonyl-4-phenyl-1, 2, 5, 6-tetrahydro-pyridinen (X).

Diese unerwartete Reaktionsfolge ist eine Bestätigung der von *Archer & Auerbach*¹⁾ bei den Benzhydryl-alkylsulfonen und von uns²⁾ bei den 4-Phenyl-piperidin-(4)-alkylsulfonen gemachten Beobachtungen.

Experimenteller Teil.

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

m-Methoxybenzyl-äthylsulfid wurde nach der von uns beschriebenen Methode³⁾ aus 60 g m-Methoxybenzylbromid⁴⁾ und 25 g Äthylmercaptan in einer alkoholischen Lösung von Natriumäthylat dargestellt. Durch Vakuumdestillation erhielten wir 43 g m-Methoxybenzyl-äthylsulfid (79% Ausbeute); Sdp.₁₃ 135–136°.

m-Methoxybenzyl-äthylsulfon: Die Oxydation von 43 g m-Methoxybenzyl-äthylsulfid in 130 cm³ Eisessig mit 90 g 30-proz. Wasserstoffsuperoxyd lieferte nach der üblichen Methode³⁾ 42,5 g Sulfon, Smp. 65° (81% Ausbeute).

13,302 mg Subst. gaben 27,37 mg CO₂ und 8,13 mg H₂O

C₁₀H₁₄O₃S Ber. C 56,05 H 6,59% Gef. C 56,15 H 6,84%

m-Oxybenzyl-äthylsulfon: Wir erhitzen 12,8 g m-Methoxybenzyl-äthylsulfon in 120 cm³ 48-proz. Bromwasserstoffsäure 3 Std. zum Sieden. Nach dem Abkühlen gossen wir in Eiswasser und machten mit Natronlauge alkalisch. Nach Entfernung von Nebenprodukten mit Äther säuerten wir mit konz. Salzsäure an und behandelten mit Aktivkohle. Dann engten wir ein und extrahierten mit Äther, der nach Trocknen 7,5 g kristallines m-Oxybenzyl-äthylsulfon vom Smp. 85–87° (65% Ausbeute) hinterliess.

m-Acetoxybenzyl-äthylsulfon: 7,5 g rohes m-Oxybenzyl-äthylsulfon in 100 cm³ abs. Benzol versetzten wir mit 25 g Acetanhydrid und erhitzen 3 Std. zum Sieden. Nach dem Abkühlen gossen wir in Eiswasser, trennten die benzolische Lösung ab und wuschen mit Wasser, Sodalösung und Wasser. Nach Einengen der mit Aktivkohle entfärbten und hierauf getrockneten Benzollösung kristallisierten auf Zusatz von Äther 8,6 g (60% Ausbeute) m-Acetoxybenzyl-äthylsulfon. Smp. 94–95°.

10,658 mg Subst. gaben 21,32 mg CO₂ und 5,44 mg H₂O

C₁₁H₁₄O₄S Ber. C 54,53 H 5,82% Gef. C 54,59 H 5,71%

1-Methyl-4-(m-methoxyphenyl)-piperidin-(4)-äthylsulfon: In üblicher Weise aus 24 g Methyl-di-(2-chloräthyl)-amin-hydrochlorid und 26,7 g m-Methoxybenzyl-äthylsulfon in 100 g Toluol dargestellt³⁾. Das erhaltene gelbbraune Öl destillierten wir in einem *Hickman*-Kolben im Vakuum. Erhalten 23 g (65% Ausbeute) gelbes, zähes Öl, Sdp._{0,5} 175–183°.

Hydrochlorid: Durch Lösen in abs. Äther und Einleiten von trockenem Salzsäure-Gas gewonnen; aus Alkohol-Äther umkristallisiert, Smp. 196–197°.

10,824 mg Subst. gaben 21,27 mg CO₂ und 7,20 mg H₂O

C₁₅H₂₃O₃NS, HCl Ber. C 53,96 H 7,25% Gef. C 53,63 H 7,44%

1) *Archer & Auerbach*, Am. Soc. **73**, 1840 (1951).

2) *Büchi, Prost, Eichenberger & Lieberherr*, Helv. **35**, 1528 (1952).

3) *M. Prost*, Diss. ETH. Zürich 1952; *Büchi, Prost, Eichenberger & Lieberherr*, Helv. **35**, 1527 (1952).

4) Das m-Methoxybenzylbromid ist uns in freundlicher Weise von der *CIBA AG.*, Basel, zur Verfügung gestellt worden, wofür wir an dieser Stelle unsern herzlichen Dank aussprechen.

1-Methyl-4-(m-acetoxyphenyl)-piperidin-(4)-äthylsulfon: Aus 8,6 g m-Acetoxybenzyl-äthylsulfon und 8,0 g Methyl-di-(2-chloräthyl)-amin-hydrochlorid in 40 g abs. Toluol gewannen wir in der gleichen Weise 2,6 g kristallines 1-Methyl-4-(m-acetoxyphenyl)-piperidin-(4)-äthylsulfon (23% Ausbeute). Smp. 98°.

5,123 mg Subst. gaben 0,200 cm³ N₂ (21°, 724 mm)

C₁₆H₂₃O₄NS Ber. N 4,30% Gef. N 4,32%

Es gelang uns nicht, ein kristallines Hydrochlorid dieser Verbindung zu isolieren.

1-Methyl-4-(m-oxyphephenyl)-piperidin-(4)-äthylsulfon-hydrobromid: Zur Verseifung erhitzen wir 4,5 g der m-Methoxy-Verbindung 2½ Std. mit 30 cm³ 48-proz. Bromwasserstoffsäure zum Sieden. Nach dem Abkühlen verdampften wir im Vakuum zur Trockne. Den Rückstand lösten wir in abs. Alkohol und entfärbten mit Aktivkohle. Nach dem Einengen fällt Zusatz von abs. Äther ein gelbes Produkt aus, das zweimal aus abs. Alkohol-Äther umkristallisiert 0,5 g eines gelben Hydrobromids lieferte. Diese sehr hygroskopische Substanz zerfloss an der Luft zu einer rötlichen zähen Masse. Zers.-P. (unter Aufschäumen) 100°.

10,423 mg Subst. gaben 17,54 mg CO₂ und 5,14 mg H₂O

C₁₄H₂₁O₃NS, HBr Ber. C 46,15 H 6,09% Gef. C 45,92 H 5,52%

Die Darstellung der freien Base aus dem Hydrobromid gelang nicht. Weitere Untersuchungen zur Identifizierung des Reaktionsproduktes sind im Gange.

1-p-Toluolsulfonyl-4-phenyl-piperidin-(4)-äthylsulfon: In einem Dreihalskolben (mit Thermometer, Rührer und Rückflusskühler) vermischten wir 21 g p-Toluolsulfonsäure-di-(2-chloräthyl)-amin und 13 g Benzyl-äthylsulfon in 60 g abs. Toluol mit 6,5 g pulverisiertem Natriumamid. Durch Kühlen resp. Erwärmen hielten wir die Temperatur 1 Std. bei 50° und erhöhten sie dann langsam auf 110°. Während 3 Std. wurde unter stetigem Rühren bei dieser Temperatur belassen; das Reaktionsgemisch wurde breiiger und grauweiss. Über Nacht liessen wir abkühlen und versetzten dann den entstandenen Kristallbrei mit Wasser und Toluol. Die wässrige Phase wurde mit Toluol extrahiert, die vereinigten Toluolauszüge wurden im Vakuum verdampft. Nach Zusatz von Äther oder Chloroform kristallisierte der Rückstand. Erhalten 15 g 1-p-Toluolsulfonyl-4-phenylpiperidin-(4)-äthylsulfon vom Smp. 173° (53% Ausbeute).

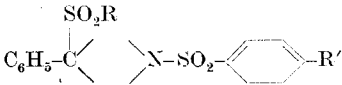
12,997 mg Subst. gaben 28,23 mg CO₂ und 7,18 mg H₂O

C₂₀H₂₅O₄NS₂ Ber. C 58,94 H 6,18% Gef. C 59,27 H 6,18%

Die in Tabelle 1 aufgeführten 1-Arylsulfonyl-4-phenyl-piperidin-(4)-alkylsulfone wurden auf gleiche Weise hergestellt.

Tabelle 1.

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

SO_2R 			Mikroanalysen				Ausbeuten in %
R	R'	Smp.	% C Ber.	% C Gef.	% H Ber.	% H Gef.	
-C ₂ H ₅	-CH ₃	173°	58,94	59,27	6,18	6,18	53
-C ₃ H _{7-n}	-CH ₃	187°	59,83	60,10	6,46	6,64	48
-C ₃ H _{7-i}	-CH ₃	177°	59,83	59,76	6,46	6,70	51
-C ₄ H _{9-i}	-CH ₃	146°	60,66	60,92	6,71	6,88	60
-C ₅ H _{11-n}	-CH ₃	136°	61,44	61,52	6,95	7,05	58
-C ₅ H _{11-i}	-CH ₃	139°	61,44	61,52	6,95	7,07	62
-C ₂ H ₅	-H	191-192°	57,99	58,11	5,89	5,97	66

1-p-Toluolsulfonyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin: Wir erhitzen 4 g 1-p-Toluolsulfonyl-4-phenylpiperidin-(4)-äthylsulfon mit 50 g 50-proz. Schwefelsäure

6 Std. auf 130°. Nach dem Abkühlen gossen wir auf Eiswasser, filtrierten das abgeschiedene, grob kristalline Produkt ab und kristallisierten es aus Chloroform-Äther um; Smp. 203°.

14,008 mg Subst. gaben 35,39 mg CO₂ und 7,57 mg H₂O

C₁₈H₁₉O₂NS Ber. C 68,95 H 6,11% Gef. C 68,94 H 6,05%

Aus 4,5 g 1-p-Toluolsulfonyl-4-phenyl-piperidin-(4)-n-amylsulfon, mit 35 g 50-proz. Schwefelsäure wie oben erhitzt und aufgearbeitet, erhielten wir ebenfalls 1-Toluolsulfonyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin vom Smp. 203°; Misch-Smp. mit obigem Produktebenso.

13,758 mg Subst. gaben 34,65 mg CO₂ und 7,62 mg H₂O

C₁₈H₁₉O₂NS Ber. C 68,95 H 6,11% Gef. C 68,73 H 6,20%

1-Benzolsulfonyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin: Wir erhitzen 4 g 1-Benzolsulfonyl-4-phenylpiperidin-(4)-äthylsulfon in 60 g 50-proz. Schwefelsäure 16 Std. auf 130–133°. Nach dem Abkühlen gossen wir in Eiswasser und filtrierten den entstandenen Niederschlag ab; aus Chloroform-Äther und Methanol umkristallisiert; Smp. 150–150,2°.

10,510 mg Subst. gaben 26,12 mg CO₂ und 5,51 mg H₂O

C₁₇H₁₇O₂NS Ber. C 68,19 H 5,72% Gef. C 67,82 H 5,87%

D. Ergebnis der pharmakologischen Prüfungen.

Die Verbindungen wurden im pharmakologischen Laboratorium der *Dr. A. Wander AG.* in Bern von Herrn *Dr. E. Eichenberger* geprüft (Tab. 2), wofür wir an dieser Stelle unsern besten Dank aussprechen. Auch für die Freigabe dieser Resultate danken wir bestens.

Die Durchführung dieser pharmakologischen Teste haben wir in unserer 1. Mitteilung näher beschrieben¹⁾.

Tabelle 2.

Analgetische und sedative Wirkung und Toxizität einiger 1-Methyl- resp. 1-Toluol-sulfonyl-4-phenyl-piperidin-(4)-alkylsulfone.

R	HX	Analgesie bei 100 mg/kg	Sedative Wirkung bei 1/4 DL/50	Toxizität DL/50 p.o. in mg/kg Maus
Dolantin	HCl	++	gering	325
-OCH ₃	HCl	+	0	ca. 750
-OOC·CH ₃	HCl	++	0	1600
-OH	HBr	-	0	—
-C ₂ H ₅		++	0	4000
-C ₃ H ₇ -n		+	0	—
-C ₃ H ₇ -i		(+)	0	—
-C ₄ H ₉ -i		+(+)	0	—
-C ₅ H ₁₁ -n		++	0	2000
-C ₅ H ₁₁ -i		++	0	1600

¹⁾ *M. Prost*, Diss. ETH. Zürich 1952; *Büchi, Prost, Eichenberger & Lieberherr*, *Helv.* **35**, 1527 (1952).

Die Substitution des Phenylrestes in m-Stellung ergibt analgetisch wirksame Derivate von relativ geringer Toxizität. Allerdings ist die Unwirksamkeit der m-Oxyphenyl-Verbindung sehr auffällig und kann vorerst nicht erklärt werden.

Eine gute analgetische Wirkung besitzen sämtliche hergestellten 1-Toluolsulfonyl-Derivate. Auch bei dieser Reihe ist die geringe Toxizität sehr auffällig.

Allen untersuchten Verbindungen fehlt die sedative Wirkung.

Zusammenfassung.

Es wird die Herstellung von 1-Methyl-4-(m-methoxyphenyl)-, 1-Methyl-4-(m-acetoxyphenyl)- und 1-Methyl-4-(m-oxyphenyl)-piperidin-(4)-äthylsulfon-hydrohalogeniden beschrieben. Die m-Acetoxy-Verbindung zeigt bei verminderter Toxizität dieselbe analgetische Wirkung wie Dolantin.

Es wird eine Reihe von 1-Toluolsulfonyl-4-phenyl-piperidin-(4)-alkylsulfonen von guter analgetischer Wirkung hergestellt; diese gehen durch Behandlung mit 50-proz. Schwefelsäure in 1-Arylsulfonyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridine über.

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

102. Isolierung von Lycorin aus den Zwiebeln einer *Crinum*-Art (*Crinum firmifolium Baker?*) aus Madagaskar

von **A. Hunger** und **T. Reichstein**.

(20. IV. 53.)

Am 8. 7. 1950 erhielten wir von der Firma *Moulinié & Cie.*, Bordeaux, France, aus Madagaskar 2 frische Zwiebeln einer dort wachsenden *Crinum*-Art (*Amaryllidaceae*), bei der es sich um *Crinum firmifolium Baker* handeln soll; doch konnten wir eine Garantie für die botanische Bestimmung nicht erhalten. Verschiedene *Crinum*-Arten sollen giftig sein. Kürzlich berichteten *Chevalier & Raymond-Hamet*¹⁾ über *Crinum yuccaeiflorum Salisb.* aus dem Niger-Tal, dessen Zwiebeln digitalisartige Wirkung besitzen²⁾. Wir haben daher die obigen zwei Zwiebeln extrahiert und die nach Fermentierung erhaltenen Extrakte von reichlich vorhandenen basischen

¹⁾ *A. Chevalier & Raymond-Hamet*, C. r. **231**, 1191 (1950).

²⁾ Eine gute Übersicht über die afrikanischen *Crinum*-Arten findet sich bei *A. Chevalier*, Rev. Internat. de Bot. appl. et Agric. Trop. **30**, 610 (1950).