

The study of the time dependance of this thermal effect (*Gough-Joule* effect) shows that the crystallization of rubber after extension is slow and may be studied during several hours, the final stage of crystallization being probably a first order reaction whose velocity constant is nearly independant of strain and has a low temperature coefficient. On the other hand, the fusion following the release of the applied tension is rapid.

Laboratoire de Chimie-Physique, Université de Neuchâtel.

## 15. Über Alkylenimin-Derivate.

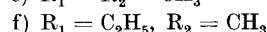
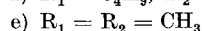
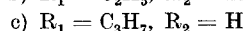
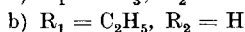
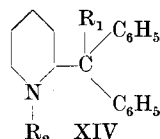
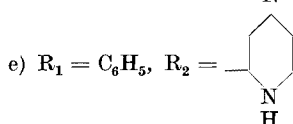
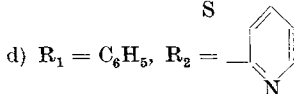
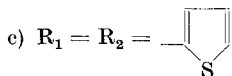
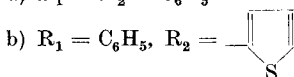
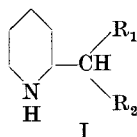
12. Mitteilung<sup>1)</sup>.

### Piperidin-Derivate mit zentralerregender Wirkung II

von J. Heer, E. Sury und K. Hoffmann.

(11. XII. 54.)

In der vorhergehenden Mitteilung<sup>1)</sup> haben wir über die Synthese von Piperidin-Derivaten berichtet. Von den dort beschriebenen Verbindungen zeichnete sich insbesondere diejenige der Formel Ia durch ihre zentralerregende Wirkung aus.

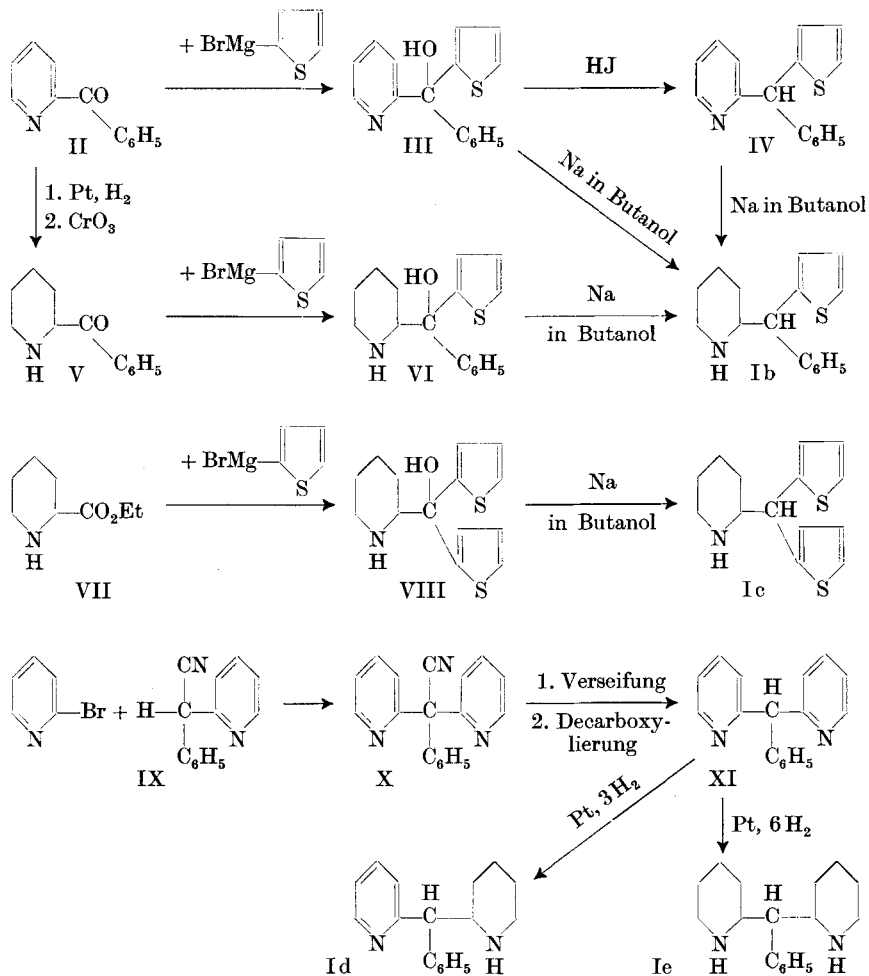


Zur weiteren Abklärung der Frage nach Konstitution und Wirkung stellten wir Verbindungen der allgemeinen Formel I her,

<sup>1)</sup> 11. Mitt. s. E. Sury & K. Hoffmann, Helv. 37, 2133 (1954).

in welchen  $R_1$  und  $R_2$  heterocyclische Ringe bedeuten, und ferner alkylierte Derivate der Formel XIV<sup>1)</sup>. Bekanntlich bewirkt im Gebiet der Antihistaminica der Ersatz eines Phenylrestes durch Heterocyclen oftmals eine Wirkungssteigerung<sup>2)</sup>.

Tabelle 1.



Zur Herstellung der Mono-thienyl-Verbindung Ib versuchten wir zuerst, 2-Brom-thiophen mit dem Natrium- bzw. Kaliumsalz des Phenyl-pyridinyl-(2)-acetonitrils – analog den in der 11. Mitteilung<sup>3)</sup> beschriebenen Synthesen – zu kondensieren. Wider Erwarten liess

<sup>1)</sup> Über weitere Verbindungen vom Typus XIV wird später berichtet.

<sup>2)</sup> Vgl. u. a. die zusammenfassende Arbeit von F. Mietsch, Angew. Chem. **66**, 363 (1954).

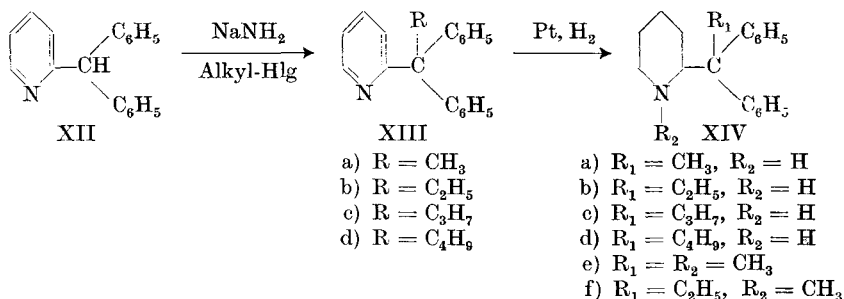
<sup>3)</sup> E. Sury & K. Hoffmann, loc. cit.

sich aber die Kondensation unter den von uns gewählten Bedingungen nicht erzwingen. Behandelte man aber 2-Benzoylpyridin (II) mit 2-Thienyl-magnesiumbromid, so erhielt man in guter Ausbeute das Carbinol III. Letzteres liess sich entweder über das 2-(Phenyl-thienyl-[2']-methyl)-pyridin (IV) oder direkt zum 2-(Phenyl-thienyl-[2']-methyl)-piperidin (Ib) reduzieren. Die Reduktion zum Pyridin-Derivat IV erfolgte mit Hilfe von Jodwasserstoff, die Reduktion des Kerns aber in beiden Fällen mittels naszierendem Wasserstoff. Die Hydrierung auf katalytischem Wege gelang nicht. Verbindung Ib gewannen wir ferner ausgehend von 2-Benzoylpiperidin V<sup>1)</sup> über das Carbinol VI. Auch hier erfolgte die reduktive Entfernung der tertiären Hydroxylgruppe mittels naszierendem Wasserstoff.

Zur Darstellung des Di-thienyl-Derivats Ic liessen wir zunächst auf Pipecolinsäure-äthylester (VII) Brommagnesium-thiophen einwirken und reduzierten das entstandene Carbinol VIII analog den obigen Beispielen zum 2-(Di-[2'-thienyl]-methyl)-piperidin (Ic). Die Hydrochloride der beiden Basen Ib und Ic kristallisieren gut und sind in Wasser löslich.

Die beiden zweibasischen Verbindungen Id und Ie liessen sich nach dem klassischen Verfahren gewinnen. Kondensation von 2-Brompyridin mit Phenyl-pyridyl-(2)-acetonitril (IX) lieferte das Nitril X, aus welchem durch Verseifung der Nitrilgruppe und Decarboxylierung das 2-(Phenyl-pyridyl-[2']-methyl)-pyridin (XI) gewonnen werden konnte. Letzteres liess sich durch stufenweise Hydrierung in das 2-(Phenyl-pyridyl-[2']-methyl)-piperidin (Id) bzw. das 2-(Phenyl-piperidyl [2']-methyl)-piperidin (Ie) überführen.

Behandelte man die Natriumverbindung des 2-Diphenylmethyl-pyridins (XII) mit Methyljodid, Äthyljodid, Propyljodid bzw. n-Butylbromid, so erhielt man die Alkyl-Derivate XIIIa-d. Letztere konnten dann katalytisch zu den Piperidin-Derivaten XIVa-d hydriert werden. XIVa und b wurden schliesslich in die N-Methylverbindungen XIVE und f übergeführt. Die Hydrochloride der genannten Basen kristallisieren gut und sind in Wasser löslich.



<sup>1)</sup> Dieses Keton erhielten wir durch Oxydation des von E. Crook et al. (J. Amer. chem. Soc. 52, 4006 (1930)) hergestellten 2-Phenyl-oxymethyl-piperidins mittels Chromtrioxyd.

Die zentralerregende Wirkung der Präparate wurde, wie in der 11. Mitteilung beschrieben, an der Maus im Zitterkäfig geprüft<sup>1)</sup>. Von den beiden hochwirksamen Thienyl-Verbindungen Ib und Ic erreichte die erstere die Wirkungshöhe des bisher stärksten Präparates Ia. Interessant war der Befund, dass sich die entsprechenden Carbinole VI und VIII als deutlich weniger wirksam erwiesen. Bemerkenswert ist ferner das weitere Ergebnis, wonach das Pyridin-Derivat Id nur noch sehr schwache und das Dipiperidin-Derivat Ie überhaupt keine Motilitätssteigerung mehr hervorrief.

### Experimenteller Teil <sup>2)</sup>.

2-(Phenyl-thienyl-[2']-oxy-methyl)-pyridin (III): Zu einer *Grignard*-Lösung von 10,0 g Magnesium, 80 g 2-Bromthiophen und 500 cm<sup>3</sup> Äther liess man bei –5° und innerhalb 1 Std. eine Lösung von 36,6 g 2-Benzoylpyridin fließen. Anschliessend erwärmte man das Reaktionsgemisch auf 24°, liess 3 Std. stehen und goss es dann auf Eis-Salzsäure. Hernach wurden nichtbasische Anteile im Scheidetrichter mittels Äther entfernt. Schliesslich stellte man die wässrige Lösung alkalisch und nahm die anfallende Base in Äther auf. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels blieben 70,1 g Rohbase zurück. Aus 100 cm<sup>3</sup> Isopropyläther kristallisierten 44,2 g III vom Smp. 82–83°.

$C_{16}H_{13}ONS$	Ber. C 71,88	H 4,90	N 5,24	S 11,99%
	Gef. „ 72,11	„ 4,69	„ 5,36	„ 11,70%

Reduktion von III zum 2-(Phenyl-thienyl-[2']-methyl)-pyridin (IV): Man kochte ein Gemisch von 10 g Carbinol III in einer Lösung von 60 cm<sup>3</sup> Eisessig, 20 cm<sup>3</sup> Jodwasserstoffsäure ( $d = 1,75$ ) und 5 cm<sup>3</sup> konz. Salzsäure 2–3 Min. am Rückfluss. Nach dem Abkühlen goss man die Reaktionslösung in eine Lösung von 1 l Wasser und 20 g Natriumhydrogensulfid und versetzte mit Ammoniak. Die anfallende Base wurde in Äther aufgenommen und gewaschen. Nach dem Abdestillieren des Äthers wurde der Rückstand (7,88 g Öl) in 200 cm<sup>3</sup> Petroläther gelöst und durch 5 g Tierkohle filtriert. Schliesslich dampfte man das Filtrat ein, versetzte den Rückstand mit methanolischer Salzsäure, engte die Lösung ein und versetzte sie vorsichtig mit Essigester. Nach kurzer Zeit kristallisierte das Hydrochlorid der Base IV in kleinen Drusen vom Smp. 165°. Ausbeute 6,5 g.

$C_{16}H_{14}NSCl$	Ber. C 66,78	H 4,90	Cl 12,32%
	Gef. „ 66,86	„ 4,90	„ 12,60%

Reduktion der Base IV zum 2-(Phenyl-thienyl-[2']-methyl)-piperidin (Ib): Eine Lösung von 7,0 g der Base IV in 200 cm<sup>3</sup> n-Butanol wurde bei 110° portionenweise mit insgesamt 7 g Natrium versetzt. Nach Beendigung der Reaktion dampfte man die Lösung im Vakuum ein, versetzte den Rückstand mit Wasser und schüttelte mit Äther aus. Anschliessend zog man das basische Reaktionsprodukt mit verdünnter Essigsäure aus und gewann die Rohbase (5,6 g) durch Versetzen mit Ammoniak. Die ölige Base gibt mit methanolischer Salzsäure ein schön kristallisiertes Hydrochlorid<sup>3)</sup> vom Smp. 260–266°.

$C_{16}H_{20}NSCl$	Ber. C 65,39	H 6,86	S 10,91%
	Gef. „ 65,06	„ 6,95	„ 10,61%

Reduktion des Carbinols III zum 2-(Phenyl-thienyl-[2']-methyl)-piperidin (Ib): 13 g des Carbinols III wurden gemäss obigem Beispiel in 500 cm<sup>3</sup> Butanol mit Hilfe von 30 g Natrium reduziert und aufgearbeitet: 11,2 g Rohbase, deren Hydrochlorid vom Smp. 260–266° sich als identisch mit obigem Produkt erwies (Mischprobe).

<sup>1)</sup> Wir danken Herrn Dr. *J. Tripod* in unseren biologischen Laboratorien (Leitung Prof. Dr. *R. Meier*) für die Durchführung dieser Untersuchungen.

<sup>2)</sup> Sämtliche Smp. sind korrigiert.

<sup>3)</sup> Ib kann in zwei diastereoisomeren Racematen existieren. Wir isolierten bis jetzt nur die eine Form und verzichteten auf eine Untersuchung des Mutterlaugenproduktes.

Oxydation des 2-(Phenyl-oxy-methyl)-piperidins zum 2-Benzoyl-piperidin (V): Man löste 32 g rohes 2-(Phenyl-oxy-methyl)-piperidin (durch katalytische Hydrierung von 2-Benzoylpiperidin<sup>1)</sup> in Eisessig erhalten) in 160 cm<sup>3</sup> Eisessig und versetzte vorsichtig mit 13,2 g Chromtrioxyd in 15 cm<sup>3</sup> Wasser und 75 cm<sup>3</sup> Eisessig. Nach dem Stehen über Nacht dampfte man die Reaktionslösung im Vakuum ein, versetzte den Rückstand mit wässerigem Ammoniak und nahm das anfallende Öl in Äther auf. Nach dem Eindampfen der getrockneten Ätherlösung blieben 31,4 g Öl zurück, welche aus Äther in kurzen Nadeln vom Smp. 90–92° kristallisierte.

C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>ON Ber. C 76,10 H 7,99% Gef. C 75,80 C 8,28%

2-(Phenyl-thienyl-[2']-oxy-methyl)-piperidin (VI): Zu einer *Grignard*-Lösung von 35 g 2-Bromthiophen und 5 g Magnesium in 250 cm<sup>3</sup> Äther tropfte man unter Eiskühlung eine Lösung von 18,9 g 2-Benzoylpiperidin in 90 cm<sup>3</sup> Benzol und 90 cm<sup>3</sup> Äther. Die Aufarbeitung ergab gemäss dem 1. Beispiel 23,4 g Rohkristallisat. Aus Isopropyläther kleine Blättchen vom Smp. 131–132°.

C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>ONS Ber. C 70,29 H 7,01 N 5,12 S 11,73%  
Gef. „ 70,04 „ 7,00 „ 5,11 „ 11,85%

Reduktion des Carbinols VI zum 2-(Phenyl-thienyl-[2']-methyl)-piperidin (Ib): 10,1 g Carbinol VI wurden in 400 cm<sup>3</sup> Butanol analog den obigen Beispielen mit 20 g Natrium reduziert. Die Aufarbeitung ergab 8,37 g Rohbase, aus welcher sich 6,2 g Hydrochlorid von Ib vom Smp. 260–264° herstellen liessen.

2-(Di-[2'-thienyl]-oxy-methyl)-piperidin (VIII): Eine *Grignard*-Lösung von 75 g 2-Bromthiophen und 12 g Magnesium in 300 cm<sup>3</sup> Äther versetzte man unter Kühlung innerhalb 30 Min. mit einer Lösung von 23,3 g Pipecolinsäure-äthylester in 100 cm<sup>3</sup> Äther. Die Aufarbeitung ergab 22,4 g Rohbase; aus Aceton-Methanol kleine Blättchen vom Smp. 123–125°.

C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>ONS<sub>2</sub> Ber. C 60,18 H 6,13 S 22,95%  
Ber. „ 59,91 „ 6,04 „ 22,77%

Zur Reduktion des Carbinols VIII zum 2-(Di-[2'-thienyl]-methyl)-piperidin wurden 15 g des Carbinols VIII in 500 cm<sup>3</sup> Butanol mittels 30 g Natrium reduziert. Das Reaktionsprodukt (11,8 g Öl), im Hochvakuum destilliert, ergab 6,77 g der Base Ic bei 185–195°/0,15 mm. Hydrochlorid: Smp. 244–246° (aus Methanol-Essigester).

C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>NS<sub>2</sub> Ber. C 56,07 H 6,05 S 21,39%  
Gef. „ 56,02 „ 6,00 „ 21,32%

2-(Phenyl-pyridyl-[2']-methyl)-pyridin (XI): 97 g Phenyl-pyridyl-(2)-acetonitril, 59 g Natriumamid, 240 g 2-Brompyridin und 350 cm<sup>3</sup> Toluol wurden in bekannter Weise<sup>2)</sup> kondensiert und aufgearbeitet. Man erhielt 50 g 2-(Phenyl-pyridyl-[2']-cyanmethyl)-pyridin (X) vom Sdp. 180–189°/0,03 mm, die mit 56 g KOH in 250 cm<sup>3</sup> Methanol und 84 cm<sup>3</sup> Wasser bei 215–225° 10 Std. erhitzt wurden. Die Base XI destillierte bei 170–176°/0,01 mm und zeigte einen Smp. von 83–84°.

*Dipikrat*: Smp. 169–170° (aus Aceton-Methanol).

C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>O<sub>14</sub>N<sub>8</sub> Ber. C 49,44 H 2,86% Gef. C 49,27 H 2,75%

2-(Phenyl-pyridyl-[2']-methyl)-piperidin-hydrochlorid (Id): 6,5 g des Monohydrochlorids von XI, gelöst in 50 cm<sup>3</sup> Methanol, wurden mit 0,2 g Platinoxid in einer Wasserstoffatmosphäre so lange geschüttelt, bis die für 3 Mol. berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen war. Dann wurde die Hydrierung unterbrochen, die Reaktionslösung vom Katalysator abfiltriert, zur Trockne verdampft und der Rückstand aus Methanol-Äther umkristallisiert. Smp. 170–171° (hygrosk.).

C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>Cl, ½ H<sub>2</sub>O Ber. C 68,48 H 7,39% Gef. C 68,28 H 7,81%

<sup>1)</sup> Vgl. Anm. 1 auf S. 136.

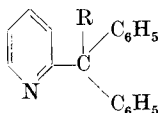
<sup>2)</sup> Helv. 37, 2133 (1954).

2-(Phenyl-piperidyl-[2']-methyl)-piperidin (Ie): 28,95 g XI, gelöst in 120 cm<sup>3</sup> Eisessig, wurden mit 1 g PtO<sub>2</sub> in einer Wasserstoffatmosphäre so lange geschüttelt, bis 6 Mol. Wasserstoff aufgenommen waren. Dann arbeitete man in bekannter Weise auf. Die Base Ie siedete bei 144–146°/0,005 mm; Smp. 60–61° (aus Petroläther).

*Dihydrochlorid*: Farblose Kristalle vom Smp. 305–306° (aus Methanol-Äther).

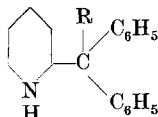
C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ½ H<sub>2</sub>O Ber. C 59,99 H 8,59% Gef. C 59,99 H 8,42%

Alkylierungen von XII: Es wurde jeweils die Lösung von 24,5 g (1/10 Mol) 2-Diphenylmethylpyridin in 120 cm<sup>3</sup> Dioxan mit 8 g fein pulverisiertem Natriumamid versetzt und 1 Std. bei 70° gerührt. Dann liess man zu der dunkelroten Lösung 1/10 Mol des Alkylhalogenids (Methyljodid, Äthyljodid, Propyljodid bzw. n-Butylbromid) zufließen. Dabei fiel unter Wärmetönung Natriumjodid bzw. -bromid aus, und die Lösung wurde etwas heller. Zur Aufarbeitung goss man sie in kaltes Wasser und nahm das anfallende Öl in Äther auf. Zur Reinigung wurde die Rohbase im Vakuum destilliert.



Nr.	R	Smp. °	Sdp. °/mm	Bruttoformel	Berechnet %			Gefunden %		
					C	H	N	C	H	N
XIIIa	CH <sub>3</sub>	50–51	142–144/0,1	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> N	87,99	6,61	5,40	87,70	6,67	5,11
XIIIb	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	—	140–142/0,1	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> N	87,87	7,01	5,12	87,24	6,82	4,86
XIIIc	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	—	128–130/0,02	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> N	87,76	7,37	4,87	87,88	7,24	—
XIII d <sup>1)</sup>	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Zur Hydrierung wurden jeweils 10 g Base in 100 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst und in Gegenwart von 400 mg Platinoxid bis zur Aufnahme der für 6 Wasserstoffatome berechneten Menge bei 40° unter Wasserstoff geschüttelt. Die übliche Aufarbeitung ergab je 10,4 g Rohbase, welche mittels alkoholischer Salzsäure in ihr Hydrochlorid verwandelt wurde.



Nr.	R	Smp. °	Bruttoformel	Berechnet %			Gefunden %		
				C	H	Cl	C	H	Cl
XIVa	CH <sub>3</sub>	278–280	C <sub>19</sub> H <sub>24</sub> NCl	75,60	8,01	11,75	75,32	8,07	11,79
XIVb	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	245–247	C <sub>20</sub> H <sub>26</sub> NCl	76,04	8,30	11,23	75,44	8,24	11,35
XIVc	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	243–245	C <sub>21</sub> H <sub>28</sub> NCl	76,45	8,55	10,75	76,23	8,47	10,89
XIVd	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	233–235	C <sub>22</sub> H <sub>30</sub> NCl	76,82	8,68	10,31	76,63	8,68	10,31

N-Methylierung von XIVa und b: Je 11,3 g der Basen XIVa und b wurden in einer Lösung von 6,5 g 99-proz. Ameisensäure und 6,5 g 37-proz. Formaldehyd 4 Std. am Rückfluss gekocht. Dann destillierte man das Lösungsmittel im Vakuum ab und verwandelte die Rohbasen mittels Alkohol und Salzsäure in ihre Hydrochloride.

<sup>1)</sup> Die Rohbase wurde ohne Reinigung weiterverarbeitet.

Nr.	Smp. °	Bruttoformel	Berechnet %			Gefunden %		
			C	H	Cl	C	H	Cl
XIVe	256–258	C <sub>20</sub> H <sub>26</sub> NCl	76,04	8,30	11,23	76,21	8,31	11,21
XIVf	222–225	C <sub>21</sub> H <sub>28</sub> NCl	76,45	8,55	10,75	76,67	8,76	10,60

Wir danken Herrn Dr. *H. Gysel* für die Durchführung der Mikroanalysen.

#### SUMMARY.

Further 2-substituted piperidine derivatives are described, some of which show strong central stimulating effects.

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

## 16. 11-Dehydro-divaricosid und Decosid (C-Dehydro-caudosid).

Glykoside und Aglykone, 140. Mitteilung<sup>1)</sup> 2)

von **O. Schindler**.

(II. XII. 54.)

Für Divaricosid ist kürzlich die Formel VI bewiesen<sup>3)</sup> und für Caudosid die Formel I wahrscheinlich gemacht worden<sup>3)</sup>. Caudogenin<sup>3)</sup> lieferte mit CrO<sub>3</sub> das bekannte Sarmutogenon, das die Eigenschaften eines steroiden 11,12-Diketons zeigte.

Kürzlich ist gezeigt worden<sup>4)</sup>, dass Sarmencocymarin sich durch partielle Dehydrierung mit CrO<sub>3</sub> in 11-Dehydro-sarmencocymarin überführen lässt, wobei der Zuckeranteil intakt bleibt. In gleicher Weise konnten wir jetzt auch das isomere Divaricosid (VI) zum 11-Dehydro-divaricosid (VII) dehydrieren. Es zeigte im UV. die in Kurve VII (Fig. 1) wiedergegebene Absorption. Milde saure Hydrolyse lieferte das bekannte krist. 11-Dehydro-sarmencocigenin (IX) und L-Oleandrose (VIII).

Anschliessend haben wir auch die partielle Dehydrierung von Caudosid (I) untersucht. Mit CrO<sub>3</sub> in Eisessig konnte tatsächlich neben etwas Ausgangsmaterial und Caudogenin ein in hellgelben Nadeln kristallisierender Stoff erhalten werden, den wir als Decosid (II)<sup>4)</sup> bezeichnen (partieller Strukturbeweis siehe unten). Als spezifisches Oxydationsmittel hat sich für diese Reaktion auch Cu<sup>II</sup>-acetat in

<sup>1)</sup> 139. Mitteilung: *H. Hegedüs, Ch. Tamm & T. Reichstein*, *Helv.* **38**, 98 (1955).

<sup>2)</sup> Die mit Buchstaben bezeichneten Fussnoten siehe bei den Formeln.

<sup>3)</sup> *O. Schindler & T. Reichstein*, *Helv.* **37**, 667 (1954).

<sup>4)</sup> Dieser Name wurde gewählt, weil die Konstitution von Caudosid noch unsicher ist.