

Halogenoxyde zu reduzieren, die ihrerseits den bei der nachfolgenden Neutralisation benötigten Indikator zerstören würden. Die bei der Zugabe der H_2O_2 -Lösung entstehende perlmutterglänzende Fällung von Peroxyhydrat stört die Verbrennung in keiner Weise.

Die Verbrennung erfolgt bei vollständig verschlossenem Kolben, indem man unter leichtem Erwärmen (50–60°) etwa 1 Std. zwischen der Pt-Elektrode und der Lösung einen Hochspannungsfunken brennen lässt (Wechselstrom 15 mA, 10–20 Watt, Klemmenspannung des unbelasteten Transformators 15000 Volt).

Nach dem Abkühlen wird zur vollständigen Absorption des CO_2 etwa 1 Min. kräftig durchgeschüttelt. Anschliessend wird durch den Stutzen A nach Zugabe von Phenolphthalein das überschüssige Bariumhydroxyd mit 0,2-n. Salzsäure neutralisiert. Dabei muss gut umgeschwenkt werden, um lokales Auflösen des Bariumcarbonats zu vermeiden. Nach dem Neutralisieren wird das Carbonat abfiltriert, gewaschen und getrocknet.

Das beschriebene Verfahren hat sich für die C-Isotopenanalyse von Tetrachlorkohlenstoff und Benzol als sehr zweckmässig erwiesen und dürfte auch für zahlreiche andere flüchtigen Verbindungen zuverlässige Ergebnisse liefern. Die Verbrennung erfolgt um so schneller, je grösser der Dampfdruck der organischen Verbindung über der Barytlösung ist. Dementsprechend ist das Verfahren z. B. nicht anwendbar auf saure Stoffe.

Die mittels der beschriebenen Verbrennungsmethode erzielbare Reproduzierbarkeit von $^{13}C/^{12}C$ -Analysen wurde an Tetrachlorkohlenstoff geprüft. Es ergab sich dabei, dass die Streuung der erhaltenen $^{13}C/^{12}C$ -Verhältnisse innerhalb der Messgenauigkeit von $\pm 0,02\%$ des Massenspektrometers (Consolidated-Nier 21–201) lag.

Die vorliegende Untersuchung wurde im Rahmen eines von der *Schweizerischen Kommission für Atomforschung* finanzierten Forschungsprogrammes durchgeführt.

Physikalisch-Chemisches Institut der Universität Basel.

10. 2,4-Dioxo-3,3-dialkyl-6-alkyl(aryl und aralkyl)-piperidine

von A. H. Lutz und O. Schnider.

(2. XII. 55.)

In unserer ersten Arbeit¹⁾ über Schlafmittel der 2,4-Dioxo-tetrahydro-pyridin- und -piperidinreihe wurde über den Einfluss der Alkylreste in 3-Stellung auf Intensität und Dauer des Schlafes berichtet.

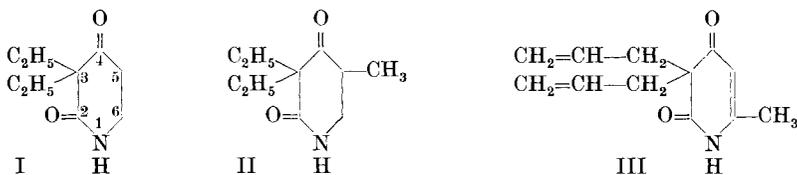
Unlängst²⁾ konnten wir zeigen, dass die Einführung einer Methylgruppe in die 5-Stellung des 2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-piperidins (I)³⁾ zu einer Verbindung mit vertiefter Schlafwirkung führt, dem 2,4-

¹⁾ O. Schnider, Festschrift Emil Borell 1936, 195.

²⁾ O. Schnider & A. Lutz, *Experientia* 10, 135 (1954).

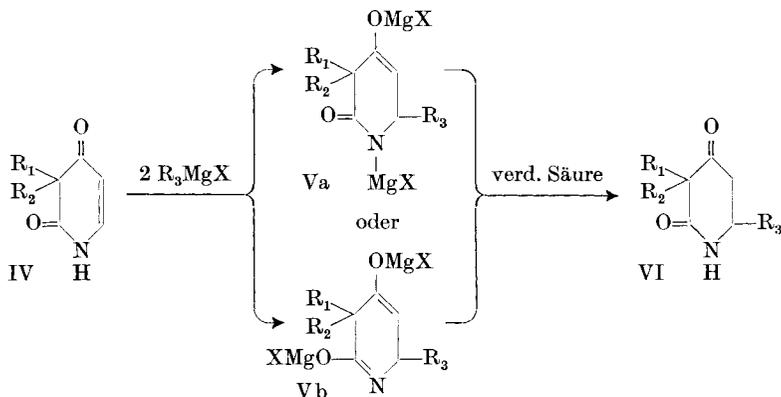
³⁾ Wirkstoff des Hustenmittels Sedulon (Roche).

Dioxo-3,3-diäthyl-5-methyl-piperidin (II)⁴). Ein ähnlicher Effekt wurde auch bei andern 2,4-Dioxo-3,3-dialkyl-5-methyl-piperidinen festgestellt²).



Die weitere Bearbeitung dieser neuen Klasse von Schlafmitteln hatte nun die Herstellung und Untersuchung von in 6-Stellung substituierten Derivaten zum Ziel. Wohl wurde früher¹) festgestellt, dass dem aus 2,4-Dihydroxy-6-methyl-pyridin (VII) durch Dialylierung gewonnenen 2,4-Dioxo-3,3-diallyl-6-methyl-tetrahydro-pyridin (III) schlafmachende Wirkung zukommt. Die Untersuchung ging aber nicht über das aus III hergestellte Di-n-propyl-Derivat VIII des Tetrahydro-pyridins und die daraus durch Hydrierung gewonnene entsprechende Piperidin-Verbindung IX hinaus, da nur die Einführung von Allylresten oder substituierten Allylresten in die 3-Stellung des 2,4-Dihydroxy-6-methyl-pyridins (VII) gelingt. Die so gewonnenen 6-Methyl-piperidin-Verbindungen zeigten aber Eigenschaften, die den Ausbau dieser Stoffklasse wünschenswert erscheinen liessen.

Ein präparativ einfacher Weg fand sich, als die Einwirkung metallorganischer Verbindungen auf 2,4-Dioxo-3,3-dialkyl-tetrahydro-pyridine (IV) untersucht wurde. Dabei wurde die überraschende Feststellung gemacht, dass die organischen Reste in die 6-Stellung eintreten, dass also entsprechend substituierte 2,4-Dioxo-piperidine VI entstehen. Die Reaktion verläuft darnach in folgendem Sinne:

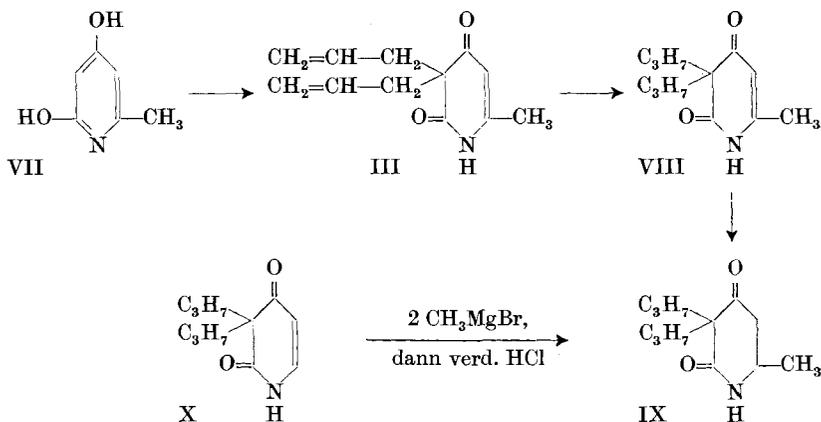


⁴) Wirkstoff des Schlafmittels Noludar (Roche).

Es werden zwei Molekeln der metallorganischen Verbindung – z. B. Alkylmagnesiumhalogenid nach *Grignard* oder Aryllithium – verbraucht. Das eine reagiert nach *Zerewitinoff* unter Salzbildung und Freisetzung des organischen Restes der metallorganischen Verbindung. Das andere führt zum Dimagnesiumsalz Va oder Vb unter gleichzeitigem Eintritt des organischen Restes in die 6-Stellung. Auch bei grossem Überschuss an metallorganischer Verbindung tritt keine weitere Reaktion ein. Die 2,4-Dioxo-3,3-dialkyl-tetrahydro-pyridine IV reagieren also als α,β -ungesättigte Ketone unter 1,4-Addition. Durch Hydrolyse mit verdünnten Mineralsäuren entstehen aus den hypothetischen Zwischenprodukten Va oder Vb mit vorzüglichen Ausbeuten die 3,3,6-trisubstituierten 2,4-Dioxo-piperidine VI.

Die Reaktion verläuft mit in 5-Stellung oder am Stickstoff alkylierten 2,4-Dioxo-3,3-dialkyl-tetrahydro-pyridinen im gleichen Sinne. Im ersten Falle ist die Ausbeute infolge sterischer Behinderung kleiner. Da im zweiten Falle am Stickstoff keine Salzbildung möglich ist, liefert schon die Umsetzung mit einer Molekel metallorganischer Verbindung die entsprechenden 1,3,3,6-tetrasubstituierten 2,4-Dioxo-piperidine mit guter Ausbeute.

Der Beweis für die 6-Stellung der neu eintretenden Substituenten wurde in folgender Weise erbracht: Das aus 2,4-Dihydroxy-6-methyl-pyridin (VII) durch Dialkylierung gewonnene 2,4-Dioxo-3,3-diallyl-6-methyl-tetrahydro-pyridin (III)¹ geht bei der Hydrierung unter gewöhnlichem Druck mit Hilfe von Palladiumkohle in das 2,4-Dioxo-3,3-di-n-propyl-6-methyl-tetrahydro-pyridin (VIII) und unter Druck bei erhöhter Temperatur in das 2,4-Dioxo-3,3-di-n-propyl-6-methyl-piperidin (IX) über. Es ist nach Schmelzpunkt, IR.-Spektrum und Löslichkeit mit dem aus 2,4-Dioxo-3,3-di-n-propyl-tetrahydro-pyridin (X) durch Umsetzung mit Methylmagnesiumbromid gewonnenen IX identisch.



Die 1,4-Addition von metallorganischen Verbindungen an α,β -ungesättigte Ketone ist bekannt und der Einfluss verschiedener, dem Carbonyl benachbarter Gruppen bei aliphatischen und araliphatischen Verbindungen eingehend studiert⁵⁾. Die dabei aufgestellte Regel, dass 1,4-Addition um so vollständiger eintritt, je mehr die Carbonylgruppe durch benachbarte Gruppen sterisch gehindert ist, hat sich bei den ungesättigten α,γ -Pyridionen, wie sie in den 2,4-Dioxo-3,3-dialkyl-tetrahydro-pyridinen IV vorliegen, bestätigt. Das Carbonyl in 4-Stellung ist durch den benachbarten tetrasubstituierten Kohlenstoff in seiner Reaktionsbereitschaft so gehemmt, dass bei der Einwirkung verschiedener metallorganischer Verbindungen nur die entsprechenden in 6-Stellung substituierten 2,4-Dioxo-3,3-dialkyl-piperidine VI in guter Ausbeute entstehen.

Die in 6-Stellung mit niederen Alkylresten substituierten 2,4-Dioxo-3,3-dialkyl-piperidine zeigen im Tierversuch gute Schlafwirkung. Diese nimmt mit steigender Zahl der C-Atome ab. Werden Arylreste in 6-Stellung eingeführt, so entstehen Verbindungen mit anticonvulsiven Eigenschaften⁶⁾.

Experimenteller Teil⁷⁾.

Unsere Arbeitsweise wird an einigen typischen Beispielen beschrieben. Die untersuchten Verbindungen sind in einer Tab. zusammengefasst⁸⁾.

2,4-Dioxo-3,3-di-n-propyl-6-methyl-piperidin (IX). a) In einem Schüttelautoklaven werden 40 g 2,4-Dioxo-3,3-di-n-propyl-6-methyl-tetrahydro-pyridin (VIII)¹⁾ mit 5 g *Raney*-Nickel in 200 cm³ Methanol bei 100° unter 70 atü mit Wasserstoff hydriert. In ca. 5 Std. sind 4,3 l Wasserstoff (ber. auf 0° und 760 mm Hg) aufgenommen. Nach dem Eindampfen der vom Katalysator befreiten Lösung bleibt ein sofort erstarrendes Öl zurück. Ausbeute an aus Benzol-Petroläther umkristallisiertem 2,4-Dioxo-3,3-di-n-propyl-6-methyl-piperidin (IX) vom Smp. 97–98° 33 g (81,5% d. Th.).

$C_{12}H_{21}O_2N$	Ber. C 68,21	H 10,02	N 6,63%
	Gef. „ 68,05	„ 10,31	„ 6,90%

b) In einem mit Rührwerk und Rückflusskühler versehenen Rundkolben wird ein Mol Methylmagnesiumbromid in 500 cm³ trockenem Äther unter Rückfluss mit einer warmen Lösung von 80 g 2,4-Dioxo-3,3-di-n-propyl-tetrahydro-pyridin (X) in 500 cm³ trockenem Benzol so versetzt, dass der Kolbeninhalt ohne äussere Erwärmung lebhaft siedet. Einstündiges Kochen und kräftiges Rühren vervollständigen die Umsetzung. Die Lösung hat durch das Ausfallen des Magnesiumsalzes eine breiige Konsistenz angenommen. Die Suspension des Metallsalzes des Umsetzungsproduktes wird unter Rühren und Kühlen mit 300 cm³ 2-n. Schwefelsäure hydrolysiert. Die obere, aus Äther und Benzol bestehende Schicht enthält das 2,4-Dioxo-3,3-di-n-propyl-6-methyl-piperidin. Die schwefelsaure wässrige Phase wird nach dem Abtrennen der oberen Schicht zweimal mit 50 cm³ Essigester ausgezogen. Nach dem Abdampfen der vereinigten, über Natriumsulfat getrockneten, organischen Auszüge im Vakuum hinterbleibt ein rasch erstarrendes Öl.

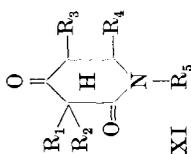
⁵⁾ Zusammenfassung siehe *Gilman*, Organic Chemistry, Volume I, 672; 2nd edition 1944, J. Wiley & Sons, New York.

⁶⁾ Die pharmakologischen Prüfungen wurden in unserer Medizinischen Forschungsabteilung unter Leitung von Dr. B. Pellmont durchgeführt.

⁷⁾ Die Smp. sind unkorrigiert.

⁸⁾ Schweiz. Patentanmeldung Nr. 15006 vom 19. I. 55.

Tabelle.



R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Smp. bzw. Sdp.	C %		H %		N %	
						Ber.	Gef.	Ber.	Gef.	Ber.	Gef.
CH ₃	CH ₃	H	Iso-C ₃ H ₇	H	Smp. 151—152°	65,54	65,64	9,35	9,18	7,64	7,62
CH ₃	CH ₃	H	C ₆ H ₅	H	Smp. 168°	71,86	71,56	6,96	6,96	6,45	6,73
CH ₃	C ₂ H ₅	H	C ₆ H ₅	H	Smp. 123—124°	72,70	72,42	7,41	7,32	6,06	6,19
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	CH ₃	H	Smp. 92—93°	65,54	65,47	9,35	9,00	7,64	7,86
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	H	Smp. 72°	66,97	66,95	9,71	9,49	7,10	7,33
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	H	Smp. 69—70°	66,97	66,78	9,71	9,74	7,10	7,14
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	CH ₃	CH ₃	Sdp. 143°/10,0 mm	66,97	66,72	9,71	9,57	7,10	7,45
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	Iso-C ₃ H ₇	CH ₃	Sdp. 91°/0,01 mm	69,29	69,19	10,29	10,11	6,22	6,31
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	n-C ₄ H ₉	H	Smp. 50—51°	69,29	68,93	10,29	10,26	6,22	6,38
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	Iso-C ₃ H ₇	H	Smp. 100°	68,21	68,56	10,02	9,80	6,63	6,69
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	CH ₃ O(n-C ₄ H ₉)	H	Smp. 41°	65,81	66,18	9,87	9,67	5,49	5,63
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	C ₆ H ₅	H	Smp. 104°	73,44	73,22	7,81	7,60		
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	C ₆ H ₅ CH ₂	H	Smp. 129°	74,10	73,96	8,16	7,99	5,40	5,46
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	H	Smp. 99—110°	74,69	74,98	8,48	8,39	5,12	5,42
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	CH ₃	Sdp. 143°/0,04 mm	74,10	73,92	8,16	8,12	5,40	5,48
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	C ₆ H ₅	H	Smp. 97—98°	68,21	68,05	10,02	10,31	6,63	6,90
n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	H	Smp. 96°	69,29	69,29	10,29	10,15	6,22	6,18
n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	H	Smp. 151—152°	68,89	68,83	9,09	8,78	6,70	6,86
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	CH ₂ =CH·CH ₃	H							

Aus Benzol-Petroläther umgelöst schmilzt 2,4-Dioxo-3,3-di-n-propyl-6-methyl-piperidin bei 97—98°; Misch-Smp. mit der nach a) gewonnenen Verbindung ohne Depression. Ausbeute 79,5 g (92%).

2,4-Dioxo-3,3-dimethyl-6-phenyl-piperidin (VI, $R_1 = R_2 = \text{CH}_3$, $R_3 = \text{C}_6\text{H}_5$). Eine warme Lösung von 50 g 2,4-Dioxo-3,3-dimethyl-tetrahydro-pyridin in 800 cm³ Benzol wird unter intensivem Rühren zu einer siedenden *Grignard*'schen Lösung aus 157 g Brombenzol und 24 g Magnesium in 500 cm³ Äther gegeben und nach beendigter Eintragung noch 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Die gekühlte breiige Masse wird mit 2-n. Salzsäure kongosauer gestellt, 30 Min. gerührt, gekühlt und genutscht. Aus verdünntem Methanol erhält man 60 g (78%) 2,4-Dioxo-3,3-dimethyl-6-phenyl-piperidin vom Smp. 168—169°.

Bei Verwendung von Phenyllithium an Stelle von Phenylmagnesiumbromid wird das gleiche Resultat erhalten.

$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}$	Ber. C 71,86	H 6,96	N 6,45%
	Gef. „ 71,56	„ 6,96	„ 6,73%

1-Methyl-2,4-dioxo-3,3-diäthyl-6-isopropyl-piperidin (XI, $R_1 = R_2 = \text{C}_2\text{H}_5$; $R_3 = \text{H}$; $R_4 = \text{iso-C}_3\text{H}_7$; $R_5 = \text{CH}_3$). Zu einer siedenden Lösung von 1 Mol Isopropylmagnesiumbromid in 600 cm³ trockenem Äther gibt man eine warme Lösung von 80 g 1-Methyl-2,4-dioxo-3,3-diäthyl-tetrahydro-pyridin in 350 cm³ trockenem Benzol unter Rühren so zu, dass durch die Umsetzungswärme die Lösung ständig lebhaft siedet. Nach beendetem Eintragen wird das breiige Reaktionsprodukt 1 Std. unter intensivem Rühren unter Rückfluss gekocht, abgekühlt, mit 200 cm³ Wasser versetzt, mit 3-n. Schwefelsäure eben kongosauer gestellt, die organische Schicht abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit 100 cm³ Äther ausgezogen. Die vereinigten, über Natriumsulfat getrockneten organischen Auszüge lassen nach dem Abdampfen des Lösungsmittels ein nicht kristallisierendes helles Öl zurück. Das farblose 1-Methyl-2,4-dioxo-3,3-diäthyl-6-isopropyl-piperidin siedet bei 91—92°/0,015 mm. Ausbeute 94,5 g (95%).

$\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{N}$	Ber. C 69,29	H 10,29	N 6,22%
	Gef. „ 69,19	„ 10,11	„ 6,31%

Die Mikroanalysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung Dr. H. Waldmann) durchgeführt.

SUMMARY

The action of metal-organic compounds upon 2,4-diketo-3,3-dialkyl tetrahydro-pyridines leads to the formation of 3,3,6-tri-substituted 2,4-diketo piperidines, the new organic residue being introduced into the 6-position.

Wissenschaftliche Laboratorien
der F. Hoffmann-La Roche & Co. AG., Basel.