

# Synthese und pharmakologische Eigenschaften von 4,4-Diphenyl-4-sila-piperidinen

Synthesis and Pharmacological Properties of 4,4-Diphenyl-4-sila-piperidines

Manfred Gerlach und Peter Jutzi\*

Fakultät für Chemie der Universität Bielefeld, Universitätsstraße, D-4800 Bielefeld

Johannes-Peter Stasch und Horst Przuntek

Neurologische Universitätsklinik Würzburg, Josef-Schneider-Straße 11, D-8700 Würzburg

Z. Naturforsch. **37b**, 657–662 (1982); eingegangen am 27. November 1981

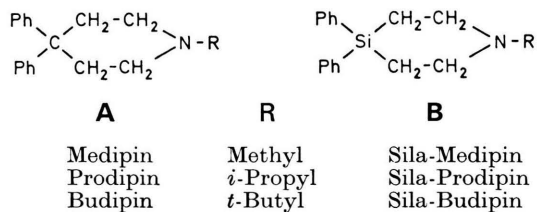
4,4-Diphenyl-4-sila-piperidines, Syntheses and Properties, Neuropharmaca

4,4-Diphenyl-4-sila-piperidines **3a–d** and their hydrochlorides **4a–d** could be synthesized by two different methods starting from diphenyldivinylsilane (Scheme 1). Some properties of these compounds are described. They are the silicon analogues of the well known neuropharmaca **10**. Preliminary pharmacological investigations show that the sila-compounds **4a–c** have interesting affects concerning to the content of neurotransmitter in the homogenate of rat brains and to the bonding to different receptors.

## Einleitung

In zunehmendem Maße hat sich in letzter Zeit das Interesse vieler Naturwissenschaftler und Mediziner auf die Hirnforschung gerichtet. Das menschliche Gehirn, der wohl komplexeste Teil des Zentralen Nervensystems, ist Schaltstelle aller einkommenden und ausgehenden Impulse. Als Überträgersubstanzen für die Fortleitung der Signale im synaptischen Spalt wirken Neurotransmitter wie die biogenen Amine Noradrenalin, Dopamin, Serotonin und Histamin. Es gibt Hinweise, daß einige psychische Erkrankungen mit Störungen neurochemischer Vorgänge im Gehirn verknüpft sind. Verschiedene Hypothesen versuchen diese Erkrankungen durch eine Veränderung des Neurotransmitter-Haushalts oder einen gestörten Metabolismus zu erklären (z. B. umstrittene Serotonin-, Catecholamin-, Tryptamin- und Transmethylierungs-Hypothese der Schizophrenie und die ziemlich gesicherte Noradrenalinmangel-Hypothese der Depression [1]). Durch die komplexen Reaktionen, die mit der Biosynthese, der Speicherung und dem Metabolismus der Transmitter verbunden sind, bieten sich zahlreiche Möglichkeiten der Beeinflussung des Nervensystems durch Pharmaka. So sind neuerdings zur Behandlung der Parkinsonschen Krankheit Diphenylpiperidin-Derivate **A** mit gutem Erfolg in klinischer Erprobung [2].

Aufgrund der Erfahrungen, die man bisher mit siliciumhaltigen Arzneimitteln gemacht hat [3], war es von Interesse, den pharmakologischen Effekt einer Sila-Substitution im Grundgerüst der Piperidine **A** zu studieren, um zu einem besseren Verständnis der Wirkungsweise dieser Substanzklasse zu gelangen. Wir haben deshalb Versuche zur Synthese von 4,4-Diphenyl-4-sila-piperidinen **B** angestellt. Über die Ergebnisse dieser Arbeiten sowie über erste pharmakologische Untersuchungen wird im folgenden berichtet.



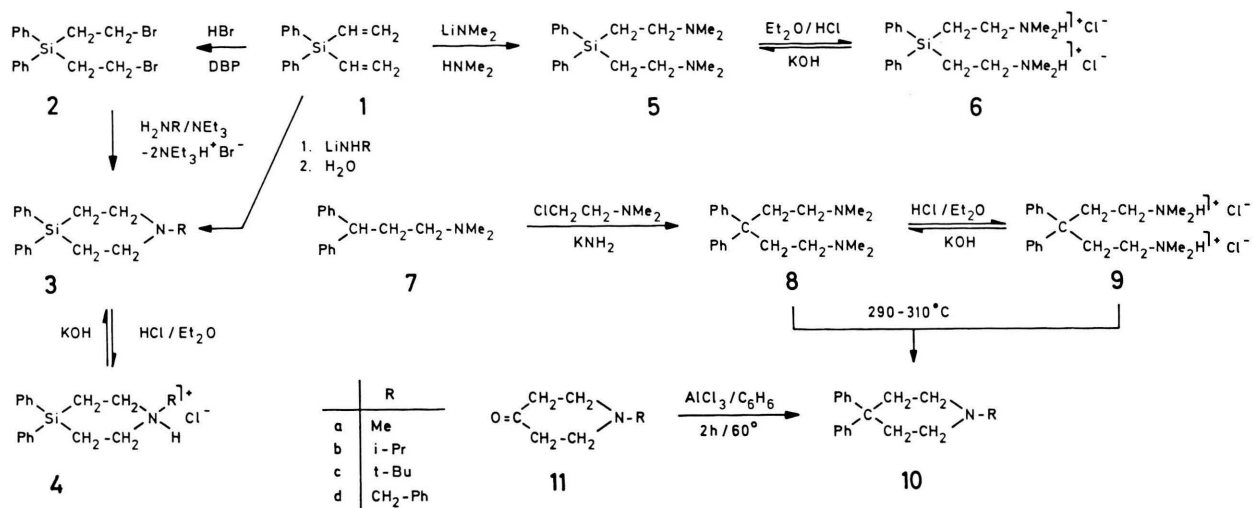
## Synthese und Eigenschaften von Sila-piperidinen

4,4-Diphenyl-4-sila-piperidine sind in der Literatur bisher nicht bekannt; als einzige Vertreter aus der Reihe der Silapiperidine sind bislang das 1-Methyl- und das 1-Butyl-3,3-dimethyl-3-sila-piperidin beschrieben [6].

4,4-Diphenyl-4-sila-piperidine konnten auf zwei Synthesewegen dargestellt werden, die im Schema 1 zusammengestellt sind.

1. Bei der Umsetzung von Diphenyldivinylsilan (**1**) mit Bromwasserstoff und Dibenzoylperoxid entsteht in einer regiospezifischen Reaktion das Bis-

\* Sonderdruckanforderungen an Prof. Dr. P. Jutzi.  
0340-5087/82/0500-0657/\$ 01.00/0



Schema 1. Zur Darstellung von 4.4-Diphenyl-piperidin- und 4.4-Diphenyl-4-sila-piperidin-Derivaten und deren Hydrochloride.

(2-bromomethyl)-diphenylsilan (2) in hohen Ausbeuten. Verbindung 2 läßt sich wie vergleichbare  $\beta$ -Bromethylsilane aus Alkoholen umkristallisieren, eine aufgrund des  $\beta$ -Silicium-Effektes denkbare Ethylenabspaltung wird nicht beobachtet.

Behandelt man das Bromethylsilan (2) in Chloroform mit verschiedenen primären Aminen bei Anwesenheit eines Überschusses an Triethylamin, so entstehen in durchweg guten Ausbeuten die cyclischen Substitutionsprodukte 3a-d. Die 4.4-Diphenyl-4-sila-piperidine 3a-d sind überraschenderweise thermisch so stabil, daß sie durch Destillation isoliert und gereinigt werden können. Versuche, unter vergleichbaren Bedingungen mit Ammoniak das entsprechende 4.4-Diphenyl-4-sila-piperidin zu synthetisieren, sind bisher fehlgeschlagen.

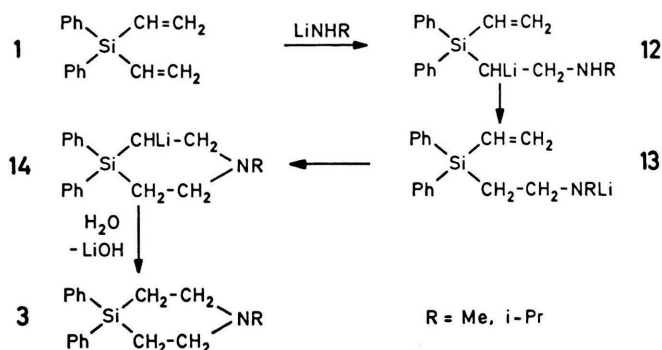
Die dargestellten Verbindungen 3a und b sind gut löslich in organischen Solventien wie zum Beispiel in chlorierten und aromatischen Kohlenwasserstoffen und Alkoholen, während 3c und d nur in chlorierten Kohlenwasserstoffen und Toluol löslich sind. Sie erweisen sich aufgrund der Aufarbeitung gegenüber wäßriger Kaliumhydroxidlösung als stabil; eine nukleophile Substitution am Silicium und anschließende Eliminierung von Ethylen und Amin wird nicht beobachtet.

Bei der Umsetzung der Amine 3 mit etherischer Chlorwasserstofflösung entstehen quantitativ die Hydrochloride 4a-d. Mit Ausnahme von 4a erweisen sich die beschriebenen Hydrochloride als mäßig wasserlöslich. Behandelt man die Verbindungen

4a-d mit dem Zweiphasensystem wäßrige Kaliumhydroxidlösung/Methylenchlorid, so erhält man in guten Ausbeuten die Sila-piperidine 3a-d zurück. Eine Zersetzung, wie sie Sato *et al.* [7] bei ähnlichen Verbindungen beobachtet haben, tritt nicht ein.

Die spektroskopischen und analytischen Daten der Verbindungen 3 und 4 werden im Versuchsteil beschrieben.

2. Wesentlich eleganter lassen sich 4.4-Diphenyl-4-sila-piperidine (3) auf einem anderen Weg in einer Eintopfreaktion darstellen. Behandelt man das Diphenyldivinylsilan (1) mit der stöchiometrischen Menge an Lithiumamid LiNHR ( $R = \text{Me}, i\text{-Pr}$ ), so entstehen nach anschließender Hydrolyse ebenfalls die gewünschten Sila-piperidine. Diese werden aus dem anfallenden Reaktionsgemisch nach Zugabe etherischer Chlorwasserstofflösung in Form ihrer Hydrochloride isoliert. Nach diesem Verfahren wurden bisher nur die Sila-piperidine 3a und b hergestellt. Der Nachteil dieses präparativ einfachen Verfahrens liegt allerdings in der geringen Ausbeute der gewünschten Verbindungen. Eine Maximierung der Reaktionsbedingungen ist bisher noch nicht vorgenommen worden. Der Reaktionsablauf läßt sich nach den in Schema 2 skizzierten Reaktionsgleichungen verstehen. Bei der Umsetzung von Diphenyldivinylsilan mit Lithiumamid entsteht zunächst das Additionsprodukt 12, das sich unter Umprotonierung in das Lithiumamid 13 umlagert. Verbindung 13 addiert nun seinerseits an die vinyliche Doppelbindung, wobei die Organolithium-



Schema 2. Zum Ablauf der Reaktion von Lithiumamiden mit Diphenyldivinylsilan.

Verbindung **14** entsteht. Durch Hydrolyse von **14** erhält man das gewünschte Sila-piperidin **3**. Neben dem beschriebenen Reaktionsablauf gibt es noch weitere Reaktionsmöglichkeiten, die zu unerwünschten Produkten führen. So kann eine weitere Addition des Lithiumamids an der zweiten vinylischen Doppelbindung von **13** oder eine intermolekulare Addition der Verbindung **13** an der vinylischen Doppelbindung eines Nachbarmoleküls **1** eintreten.

Die für das 1-Methyl-4.4-diphenyl-piperidin (Medipin) (**10a**) beschriebene Synthese läßt sich nicht auf die analoge Siliciumverbindung übertragen. Nach N. Sperber [4] erhält man das Medipin (**10a**), indem man aus dem Amin **8** oder aus dem Gemisch von **8** und seinem Hydrochlorid **9** durch thermische Behandlung bei 290–310 °C einen Ringschluß zu **10a** erzwingt. Erwärmt man dagegen das Bis-(2-dimethylaminoethyl)-diphenylsilan (**5**) auf 290–300 °C, beobachtet man keinen Ringschluß; vielmehr bleibt diese Substanz nahezu vollständig erhalten, was für eine überraschende thermische Stabilität der Verbindung spricht. Bei der Thermolyse eines Gemisches aus **5** und **6** erhält man ebenfalls nicht das cyclische Kondensationsprodukt. Vielmehr erhält man in diesem Fall in geringen Ausbeuten das Entaminierungsprodukt **1**. Bis-(2-dimethylaminoethyl)-diphenylsilan (**5**) erhält man in guten Ausbeuten durch Umsetzung von Diphenyldivinylsilan (**1**) mit Lithiumdimethylamid und einen Überschuß an Dimethylamin in Tetrahydrofuran als Lösungsmittel. Aus **5** erhält man durch Zugabe etherischer Hydrochloridlösung das entsprechende Dihydrochlorid **6**. Auch aus **6** läßt sich durch Zugabe von wäßriger Kaliumhydroxidlösung das  $\beta$ -Ethylaminosilan (**5**) nahezu vollständig zurückgewinnen.

Der von G. Hackmack [5] beschriebene Syntheseweg für 4.4-Diphenylpiperidine läßt sich schon deshalb nicht auf Silapiperidine übertragen, da Ver-

bindungen mit einer Si=O-Bindung bisher unbekannt sind. Auf die Tatsache, daß man bei der Synthese siliciumhaltiger Arzneimittel prinzipiell andere Wege als bei der Darstellung der entsprechenden Kohlenstoffverbindungen beschreiten muß, wurde schon von anderen Autoren hingewiesen [8].

### Pharmakologische Eigenschaften

Pharmakologische Untersuchungen wurden in Zusammenarbeit mit der Neurologischen Universitätsklinik Würzburg durchgeführt. Das bekannteste Parkinsonmodell im Tierexperiment ist das durch Reserpin induzierte Parkinsonsyndrom. An diesem Modell wurde der Einfluß der Sila-piperidin-Hydrochloride **4a–c** auf den Neurotransmittergehalt des Rattenhirns untersucht und mit dem der entsprechenden Kohlenstoffderivate verglichen. Es zeigte sich, daß die siliciumsubstituierten Verbindungen den Gehalt an Noradrenalin, Dopamin, Serotonin und Histamin in der gleichen spezifischen Weise beeinflussen [11].

Bindungsstudien an Opiatrezeptoren und am Neuroleptischen Rezeptor zeigten interessanterweise, daß die Bindungsaffinität der siliciumsubstituierten Verbindungen höher ist als die der entsprechenden Kohlenstoffverbindungen [12].

### Experimenteller Teil

Schmelzpunkte (unkorrigiert): Schmelzpunktbestimmungsgerät Mettler FP 61 (Temperaturanstiegsgeschwindigkeit: 1 °C/min). –  $^1\text{H}$ -NMR: Varian EM 360 L (60 MHz). – Massenspektren (70 eV): Varian MAT SM 1-BH. – C,H,N-Analysen (Verbrennungsanalysen): Mikrolaboratorium der Universität Bielefeld. – Brom-Analysen: Verbrennung (Heraeus Mikro-K) und Titration nach Schöniger. – HCl-Gehalt in Ammonium-Salzen: titrimetrisch. – Alle Reaktionen wurden, wenn nicht anders angegeben, unter trockenem Stickstoff und in trockenen Lösungsmitteln durchgeführt. – Die Darstellung

von Diphenyldivinylsilan (**1**) erfolgte nach Rosenberg *et al.* [9].

#### *Bis-(2-bromomethyl)-diphenylsilan (2)*

Bei 4-stdg. Einleiten von HBr in eine Lösung von 82,9 g (351 mmol) **1** in 800 ml *n*-Heptan unter portionsweisem Zusatz von 0,60 g Dibenzoylperoxid (2,4 mmol) fällt Verb. **2** als bräunlicher Feststoff aus. Umkristallisation aus *i*-Propanol liefert **2** in Form farbloser Nadeln. Ausb. 113,2 g (81%); Schmp. 103 °C. – <sup>1</sup>H-NMR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ = 1,78–2,28 (m, 4H, SiCH<sub>2</sub>C), δ = 3,39–3,82 (m, 4H, CCH<sub>2</sub>Br), δ = 7,31–7,80 (m, 10, SiC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>Br<sub>2</sub>Si (398,20)

Ber. C 48,26 H 4,88 Br 40,14,  
Gef. C 48,94 H 4,55 Br 39,5.

Molmasse, kryoskop. in Benzol: 420

*1-Methyl-4,4-diphenyl-4-sila-piperidin (3a)*,  
*1-i-Propyl-4,4-diphenyl-4-sila-piperidin (3b)*,  
*1-t-Butyl-4,4-diphenyl-4-sila-piperidin (3c)*,  
*1-Benzyl-4,4-diphenyl-4-sila-piperidin (3d)*

#### *Allgemeine Vorschrift*

Nach 24-stdg. Refluxieren (bei den leicht flüchtigen Aminen wird der Intensivkühler auf –70 °C

Tab. I. Physikalische Daten und Ausbeuten der Verbindungen **3a–d**.

	Siedepunkt		Schmp.	Ausbeute
	[°C]	[Torr]	[°C]	[%]
<b>3a</b>	99–102	4 × 10 <sup>–3</sup>	–	89
<b>3b</b>	104–107	2 × 10 <sup>–5</sup>	–	83
<b>3c</b>	119–121	4 × 10 <sup>–5</sup>	75	61
<b>3d</b>	150–152	1 × 10 <sup>–5</sup>	–	79

Tab. II. Analytische Daten der Verbindungen **3a–d**.

	Summenformel	Molmasse		C [%]		H [%]		N [%]	
		Ber.	Gef.	Ber.	Gef.	Ber.	Gef.	Ber.	Gef.
<b>3a</b>	C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> NSi	267,41	266 <sup>a</sup>	76,36	76,75	7,91	7,64	5,24	5,38
<b>3b</b>	C <sub>19</sub> H <sub>25</sub> NSi	295,48	295 <sup>a</sup>	77,23	77,07	8,52	8,66	4,74	4,77
<b>3c</b>	C <sub>20</sub> H <sub>27</sub> NSi	309,49	309 <sup>a</sup>	77,62	77,08	8,78	8,94	4,53	4,25
<b>3d</b>	C <sub>23</sub> H <sub>25</sub> NSi	343,52	345 <sup>b</sup>	80,42	79,62	7,33	7,35	4,08	4,02

<sup>a</sup> Molpeak bzw. [M–H]<sup>+</sup> im Massenspektrum; <sup>b</sup> kryoskopisch in Benzol.

Tab. III. <sup>1</sup>H-NMR-Daten der Verbindungen **3a–d** (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, δ-Skala).

	SiCH <sub>2</sub> C	NCCH	NCH	CCH <sub>2</sub> N	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
<b>3a</b>	1,22–1,78 (m, 4H)	–	2,41 (s, 3H)	2,63–3,10 (m, 4H)	7,28–7,95 (m, 10H)
<b>3b</b>	1,20–1,64 (m, 4H)	1,08 (d, 6H, <i>J</i> <sub>vic</sub> = 7 Hz)	2,59–3,24 (m, 1H)	2,59–3,24 (m, 4H)	7,22–7,90 (m, 10H)
<b>3c</b>	1,30–1,76 (m, 4H)	1,22 (s, 9H)	–	2,82–3,26 (m, 4H)	7,28–7,80 (m, 10H)
<b>3d</b>	1,18–1,68 (m, 4H)	–	3,65 (s, 2H)	2,67–3,12 (m, 4H)	7,14–7,83 (m, 15H)

gehalten) einer Mischung von 19,9 g (50,0 mmol) **2**, 700 mmol des entsprechenden Amins und 20,0 ml Triethylamin (145 mmol) in 300 ml Chloroform werden die leichtflüchtigen Komponenten im Wasserstrahlvakuum entfernt. Nach Aufnehmen des Rückstandes mit Methylenchlorid/Wasser wird die org. Phase abgetrennt, mit verd. KOH und danach mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Abziehen des Solvens im Vakuum und anschließende fraktionierte Destillation im Hochvakuum liefert **3a–d** in guten Ausbeuten. Die physikalischen und <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopischen Daten sind in den folgenden Tabn. I–III zusammengefaßt.

*1-Methyl-4,4-diphenyl-4-sila-piperidin-hydrochlorid (4a)*,

*1-i-Propyl-4,4-diphenyl-4-sila-piperidin-hydrochlorid (4b)*,

*1-t-Butyl-4,4-diphenyl-4-sila-piperidin-hydrochlorid (4c)*,

*1-Benzyl-4,4-diphenyl-4-sila-piperidin-hydrochlorid (4d)*

#### *Allgemeine Vorschrift*

Bei Zugabe äquimolarer Mengen etherischer HCl zu etherischen Lösungen von **3a–d** fallen die Verbindungen **4a–d** als farbloses Kristallpulver an. Die Reinigung erfolgt jeweils durch Umkristallisation. Die physikalischen und analytischen Daten sind in den Tabn. IV und V zusammengestellt.

#### *Synthese von 4a und 4b durch Umsetzung von Diphenyldivinylsilan (1) mit Lithiumamiden LiNHR und etherischer HCl*

Eine Lösung von 7,50 g (31,7 mmol) **1** in 100 ml THF wird mit einer äquimolaren Suspension des Amids (**a**: R = Me, **b**: R = *i*-Pr) in THF langsam in stöchiometrischen Portionen zusammengegeben.

Tab. IV. Schmelzpunkte und Ausbeuten der Verbindungen **4a-d**.

	Schmp. [°C]	Ausb. [%]	
<b>4a</b>	178	77	nach Umkrist. aus Toluol
<b>4b</b>	245 (Zers.)	80	nach Umkrist. aus Aceton
<b>4c</b>	258 (Zers.)	93	nach Umkrist. aus Acetonitril
<b>4d</b>	208	81	nach Umkrist. aus Toluol

Tab. V. Analytische Daten der Verbindungen **4a-d**.

	C [%]		H [%]		N [%]		Cl [%]	
	Ber.	Gef.	Ber.	Gef.	Ber.	Gef.	Ber.	Gef. <sup>a</sup>
<b>4a</b>	67,19	66,86	7,29	7,29	4,61	4,39	11,67	11,8
<b>4b</b>	68,75	68,54	7,89	8,07	4,22	4,06	10,68	10,4
<b>4c</b>	69,44	70,16	8,15	8,20	4,05	3,93	10,25	10,4
<b>4d</b>	72,70	72,85	6,89	7,03	3,69	3,42	9,33	9,5

<sup>a</sup> Aus titrimetr. HCl-Bestimmung.

Nach 24-stdg. Refluxieren wird vorsichtig mit Wasser versetzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum destilliert. Die erhaltenen Fraktionen (im Falle **a**: Sdp.<sub>5×10<sup>-5</sup></sub> 85–95 °C, 0,55 g; im Falle **b**: Sdp.<sub>4×10<sup>-5</sup></sub> 102–107 °C, 2,15 g) stellen keine einheitlichen Produkte dar. Zu einer Lösung der jeweiligen Fraktionen in 20 ml *n*-Hexan gibt man etwa die stöchiometrische Menge einer etherischen Chlorwasserstofflösung. Die hierbei ausfallenden Hydrochloride werden aus Toluol (**4a**) bzw. Aceton (**4b**) umkristallisiert. Verb. **4a**, Schmp. 177 °C, Ausb. 2%, bezogen auf eingesetztes **1**; Verb. **4b**, Schmp. 244 °C, Ausb. 5%, bezogen auf **1**.

*Bis-(2-dimethylaminoethyl)-diphenylsilan (5)*

Bei –70 °C werden zu einer Lösung von 17,2 g (382 mmol) Dimethylamin in 150 ml THF 30,0 mmol einer *n*-Butyllithium/Hexanlösung langsam zugegeben. Nach etwa 30 min wird eine Lösung von 13,2 g (52,0 mmol) **1** in 250 ml THF zugetropft. Nach 25-stdg. Rühren bei 50 °C und Abkühlen auf Raumtemperatur werden 6,52 g (8,0 ml, 60,0 mmol) Trimethylchlorsilan vorsichtig zugesetzt. Vom Niederschlag wird abfiltriert, die fraktionierte Destilla-

tion der Lösung liefert 15,4 g (90%) **5**, Sdp.<sub>2×10<sup>-2</sup></sub> 130–132 °C. <sup>1</sup>H-NMR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ = 1,50–1,80 (m, 4H, SiCH<sub>2</sub>C), δ = 2,50 (s, 12H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), δ = 2,53–2,83 (m, 4H, CCH<sub>2</sub>N), δ = 7,60–7,95 (m, 10H, SiC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>Si (326,54)

Ber. C 73,56 H 9,26 N 8,58,

Gef. C 73,35 H 9,27 N 9,27.

Molmasse 326 (massenspektrometrisch).

*Bis-(2-dimethylaminoethyl)-diphenylsilan-dihydrochlorid (6)*

Durch Zugabe äquimolarer Mengen etherischer HCl zu einer Lösung von **5** in Ether und anschließender Umkristallisation aus Ethanol/Ether wird analysenreines **6** in Form farbloser feiner Kristalle erhalten. Ausbeute 94%; Schmp. 261 °C (Zers.).

C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>Si (399,44)

Ber. C 60,13 H 8,07 N 7,01 Cl 17,75,

Gef. C 60,59 H 8,28 N 7,38 Cl 18,0<sup>a</sup>.*Pyrolyse von 5 [10]*

5,00 g (15,3 mmol) **5** werden unter kräftigem Rühren 20 min lang auf ca. 300 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur und Zusatz verdünnter Natronlauge wird mit Ether extrahiert und im Vakuum eingengt. Fraktionierte Destillation liefert 3,90 g (78%) **5**, Sdp.<sub>2×10<sup>-2</sup></sub> 130–132 °C.

*Copyrolyse von 5 und 6 [10]*

Analog zu obiger Vorschrift werden 6,32 g (19,4 mmol) **5** und 11,5 g (28,8 mmol) **6** erhitzt. Dabei wird eine kräftige Gasentwicklung (Dimethylamin) beobachtet. Bei der Aufarbeitung (s.o.) werden neben einem braunschwarzen, nicht destillierbaren Öl 0,50 g Diphenyldivinylsilan (**1**) erhalten. Sdp.<sub>2×10<sup>-2</sup></sub> 128–130 °C. <sup>1</sup>H-NMR (CCl<sub>4</sub>, int. TMS), δ = 5,40–6,85 (m, 6H, SiCH=CH<sub>2</sub>), δ = 7,00–7,65 (m, 10H, SiC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie für finanzielle Unterstützung; Herrn cand. chem. U. Dembeck danken wir für die experimentelle Mitarbeit.

<sup>a</sup> Aus titrimetr. HCl-Bestimmung.

- [1] a) E. Schröder, C. Rufer und R. Schmichen, Arzneimittelchemie I, Grundlagen, Nerven, Muskeln und Gewebe, 258, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1976;  
b) L. L. Iversen, Die Chemie der Signalübertragung im Gehirn, Spektrum der Wissenschaft, 95–105 (1979) Verlag Chemie, Weinheim.

- [2] a) H. Przuntek, K. W. Pflughaupt, K. Stumtner und P. Kestler, Experita Med. **427**, 204 (1977);  
b) U. Brand und H. G. Menge, Arzneim.-Forsch. **30**, 1242 (1980);  
c) M. Eltze, Arzneim.-Forsch. **30**, 1129 (1980).  
[3] a) R. Tacke und U. Wannagat, Fortschr. Chem. Forsch. **84**, 1 (1979);

- b) R. Tacke, *Chemie in unserer Zeit* **6**, 197 (1980).
- [4] N. Sperber, M. Sherlock und D. Papa, *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 1122 (1953).
- [5] G. Hackmack und J. Klosa, Byk-Gulden Lomberg, DBP, Ger. Offen. 2, 166997; C.A. **87**, P 84829 (1977).
- [6] a) R. J. Fessenden und M. D. Coon, *J. Org. Chem.* **29**, 1607 (1964);  
b) R. Dedeyne und M. J. O. Anteunis, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **85**, 319 (1976).
- [7] Y. Sato, Y. Bau und H. Shirai, *J. Organomet. Chem.* **113**, 115 (1976).
- [8] a) R. Tacke und U. Wannagat, *Fortschr. Chem. Forsch.* **84**, 41 (1979);  
b) L. Steiling und U. Wannagat, *Z. Naturforsch.* **34b**, 1413 (1979).
- [9] D. Rosenberg, J. J. Walburn, T. D. Stankovich, A. E. Balint und H. E. Ramsden, *J. Org. Chem.* **22**, 1200 (1957).
- [10] Verfahrensweise analog der Darstellung des 1-Methyl-3.3-diphenyl-piperidin [4].
- [11] H. Przuntek, P. Jutzi, J.-P. Stasch und M. Witteler, in Vorbereitung.
- [12] P. Jutzi, H. Przuntek, D. Neuser, J.-P. Stasch und M. Witteler, in Vorbereitung.