

# Über Mannich-Basen von alkylierten Dioxyketonen und ihre besonderen Eigenschaften

VON ELMAR PROFFT

Mit 4 Abbildungen

## Inhaltsübersicht

Dialkyläther, insbesondere Di-n-propyl- und Di-iso-amyläther, der Dioxyacetophenone wurden auf zwei verschiedenen Wegen synthetisiert, und zwar drucklos aus Dioxybenzolen mit Alkylbromiden und NaOH, im Falle der Äther des 1,3-Dioxybenzols auch ausgehend von Resacetophenon. Es bilden sich nach der ersten Methode die Diäther, ausgehend von 1,2 Di-oxybenzol entstehen nebenher auch einige Mengen an Monoäthern. Resacetophenon ließ sich auf die gleiche Weise in guter Ausbeute alkylieren. Es wurden Diäther, jedoch neben erheblichen Mengen an Monoäthern, gewonnen.

Nach FRIEDEL-CRAFTS ließen sich aus den Dialkyläthern in sehr guten Ausbeuten die entsprechenden Dialkoxyacetophenone darstellen. Im Falle der 1,3- und 1,4-Dialkoxybenzole wurde Abspaltung eines Alkylrestes bei der Einführung der  $-\text{COCH}_3$ -Gruppe beobachtet, so daß zugleich Monoätherketone entstanden. Letztere Reaktion kann Hauptreaktion werden, wenn die Umsetzung bei  $70-80^\circ$  während längerer Zeit vorgenommen wird.

Mit Paraformaldehyd und Piperidinhydrochlorid wurden die Di- und Monoalkoxyacetophenone nach MANNICH in die entsprechenden Ketobasen überführt. Bei den Di-propyläthern konnten gute Ausbeuten erzielt werden. Die Di-iso-amyläther verhielten sich etwas ungünstiger. Aus den Monoäthern ließen sich ebenfalls, trotz der freien OH-Gruppe, Ketobasen, jedoch nur in Mengen von  $3\frac{1}{2}-16\%$  d. Th., erhalten.

Die therapeutische Anwendung der erhaltenen Verbindungen wird besprochen.

---

Eine Reihe bedeutsamer hochwirksamer Verbindungen geht auf die Dioxybenzole als Stammsubstanzen zurück. Zu erwähnen sind hier vorzugsweise die Sympatho-Mimetica, Adrenalin, sein Nor-Derivat, das Arterenol, das Corbasil. Ferner gehen auf die Dioxybenzole zurück: das altbewährte Hustenmittel Guajakol, die malariciden 4-Aminobrenzcatechindialkyläther, das vermicide 4-n-Hexylresorcin sowie seine Abkömmlinge und dergleichen mehr.

Wir stellten uns bei unseren Untersuchungen die Aufgabe, aus Acetoverbindungen höherer Äther der Dioxybenzole Ketobasen zu synthetisieren und diese auf ihre Wirkung als Pharmaka zu überprüfen.

Für die Darstellung der gewünschten Acetoverbindungen bestanden zwei Möglichkeiten:

1. Herstellung der höheren Äther der Dioxybenzole und Acetylierung dieser.

2. Gewinnung der Acetoverbindungen direkt aus den zweiwertigen Phenolen und anschließende Alkylierung.

Höhere Äther der Dioxybenzole sind bislang wenig bekannt. Zu ihrer Synthese kommen besonders folgende zwei Wege in Frage: Einmal durch Erhitzen mit Alkylhalogeniden und Alkali unter Druck, zum anderen Umsetzung der Dioxybenzole mit Toluolsulfosäureestern, also Alkylierung nach SLOTTA.

Wir wählten den ersten Weg, wobei jedoch ohne Anwendung eines Autoklavens, also drucklos, gearbeitet wurde. Als Lösungsmittel diente Äthanol. Die Ausbeuten waren hierbei recht befriedigend. Versuche, sie eventuell noch weiter unter Verwendung höhersiedender Alkohole, z. B. Propanol, zu steigern, ergaben, ebenfalls ohne Druckanwendung, kein wesentlich besseres Ergebnis. Daher wurde in allen Fällen mit Äthanol als Lösungsmittel gearbeitet, wobei sich die Ätherausbeuten um 55–90% bewegten. In einigen Fällen entstanden neben den Diäthern auch Monoäther, z. B. im Falle des Brenzcatechins. Durch ihre Alkalilöslichkeit konnten sie von den Diäthern leicht abgetrennt werden.

Im Verlaufe unserer Untersuchungen stellten wir sowohl Mono- wie Dialkyläther dar, wobei als Alkyle der n-Propyl- und der Isoamylrest gewählt wurden. Einige der n-Propyläther sind bereits beschrieben worden, jedoch werden sie in der Literatur mit falschen Siedepunkten angeführt. Wir fanden die Siedepunkte um 12°, ja 17° höher und belegten die Reinheit unserer Verbindungen selbstverständlich durch die Analyse. Die mitgeteilten alten Siedepunkte sind möglicherweise durch Verunreinigung der Diäther mit Monoäthern zu erklären.

Die auf diese Weise gewonnenen n-Propyl- und Isoamyläther der Dioxybenzole wurden nach FRIEDEL-CRAFTS in Ketone mit der  $\text{COCH}_3$ -Gruppe in 4- bzw. 2-Stellung übergeführt. Solche Ätherketone sind bislang unbekannt. Die Ausbeuten waren sehr gut. Im Falle des Resorcins und Hydrochinons wurde bei der FRIEDEL-CRAFTS-Reaktion Abspaltung einer Alkylgruppe beobachtet, so daß gleichzeitig neben den Diätherketonen auch Monoätherketone entstanden. Die letztere Reaktion konnte zur Hauptreaktion gemacht werden, wenn die Temperatur auf 60–70° gesteigert und längere Zeit reagieren gelassen wurde. Im Falle des Resorcins wurde andererseits auch von Resacetophenon ausgegangen,

das sich in sehr guter Ausbeute zu einem Gemisch der Mono- und Diäther alkylieren ließ.

Zwecks Gewinnung der Ketobasen, bei denen die hauptsächlich pharmazeutische Wirkung zu erwarten stand, wurden die Ätherketone mit Paraformaldehyd und Piperidinhydrochlorid nach MANNICH umgesetzt. Dabei zeigte sich, daß die Dipropyläther der Ketobasen in guten Ausbeuten entstanden.

Die Di-iso-amyläther verhielten sich etwas ungünstiger. Die Ausbeuten lagen aber immer noch bei 40%, außer bei der aus Resorcin gewonnenen Ketobase, die nur in 12proz. Ausbeute die gewünschte MANNICH-Verbindung ergab.

Im Falle der Monoäther waren die Ausbeuten sehr viel schlechter. Es ergaben sich zwischen 3,5 und 16% an kristallinen Substanzen, oder aber, ausgehend vom Brenzcatechin, nur gelbe, zähe, wenn auch wasserlösliche Massen, die aber keine Ketobase darstellten. Eine Erklärung für dieses Verhalten der Monoäther kann darin erblickt werden, daß durch Nebenreaktionen, die offensichtlich Hauptreaktionen werden, zwei und mehr Moleküle durch Formaldehyd unter Bildung von Methylenverbindungen verkettet werden, wobei  $-\text{OCH}_2\text{O}-$  oder  $-\text{CCH}_2\text{C}-$  Brücken entstehen.

Von den erhaltenen Substanzen war zu erwarten, daß sie anästhesierende Eigenschaften zu äußern vermögen, und zwar nicht nur lokal-anästhetische, sondern auch oberflächenanästhetische. Sie sind nämlich dem Aufbau nach dem Falicain verwandte Substanzen und unterscheiden sich dadurch von diesem, daß sie einen zusätzlichen Ätherrest im Molekül enthalten:

Bei dem Falicain selbst ist für die Wirkungsweise unter anderem die p-Stellung von  $-\text{OC}_3\text{H}_7$  zu  $-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NC}_5\text{H}_{10}$  notwendig. Diese liegt im Falle der Brenzcatechin- und Resorcin-Derivate ebenfalls vor. Bei den Hydrochinonverbindungen steht dagegen die ketobasische Gruppe in o- bzw. m-Stellung zu dem Rest OR.

Bei der Untersuchung nach unserem Zungentest am Menschen, bei dem eine sehr verdünnte Lösung der Substanz auf der Zunge nach bestimmter Einwirkungszeit und Ausspülen des Mundes geprüft wird, zeigte sich, daß die n-Propyläther insgesamt eine starke oberflächenanästhetische Wirkung äußern, wobei vom Brenzcatechin als Ausgangssubstanz nur die vom Dipropyläther abgeleitete Ketobase

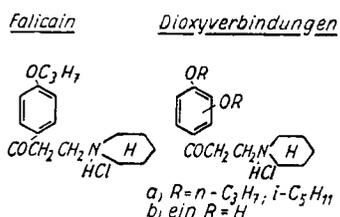


Abb. 1. Verwandtschaft zwischen dem Falicain und den synthetisierten Dioxyverbindungen

untersucht werden konnte, weil eine solche vom Monopropyläther nicht darstellbar war. Dabei war eine ganz überragende Wirkung der Verbindungen festzustellen, die noch eine freie OH-Gruppe enthalten. Diese wirken wesentlich besser als die Diäther. Bei den Isoamyläthern ergab sich eine Überraschung. Auf Grund der bisherigen Erfahrungen

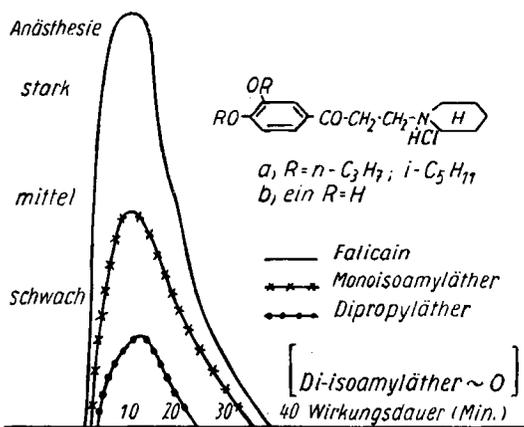


Abb. 2. Vom Brenzcatechin hergeleitete Pharmaka

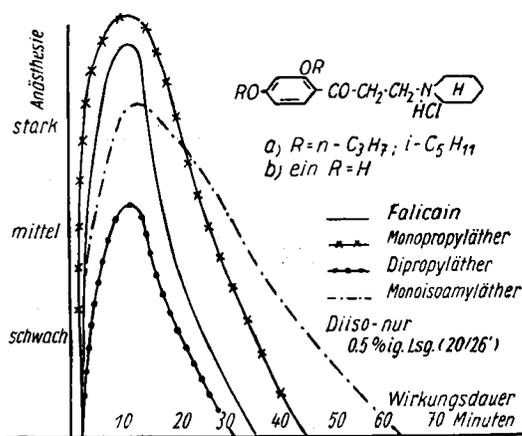


Abb. 3. Vom Resorcin hergeleitete Pharmaka

ist die absolute Stärke der Anästhesie mit Vorbehalt und nur vergleichsweise einzuschätzen. Die Länge der Wirkungsdauer ist recht genau zu erfassen.

Aus den gefundenen Ergebnissen werden folgende Schlußfolgerungen gezogen:

bei den Falicainen wäre gegenüber den Propyläthern eine wesentlich verstärkte Wirkung zu erwarten gewesen. Es wurde jedoch eine verringerte, ja zum Teil überhaupt keine oberflächenanästhetische Wirkung, wie z. B. bei den Brenzcatechin- und Hydrochinonverbindungen, beobachtet.

Die vom Resorcin hergeleiteten Substanzen nahmen eine Sonderstellung ein. Die Wirkungsstärke war im allgemeinen schwächer als diejenige des Falicains. Eine Ausnahme machte jedoch der Monopropyläther. Dagegen war die Wirkungsdauer wesentlich verlängert. In den Abb. 2, 3 und 4 ist eine Zusammenstellung über die oberflächenanästhetische Wirksamkeit der geprüften n-Propyl- bzw. Isoamylmono- oder Diäther gegeben. Dabei

Steht bei den geprüften Verbindungen ein Ätherrest OR zu der  $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NC}_5\text{H}_{10}$ -Gruppe in p-Stellung, so tritt die beste oberflächenanästhetische Wirkung ein, und zwar wirkt der benachbarte zweite Ätherrest, also in o-Stellung zur  $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NC}_5\text{H}_{10}$ -Gruppe, wesentlich günstiger als der in m-Stellung zur  $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NC}_5\text{H}_{10}$ -Gruppe stehende, d.h. Resorcinabkömmlinge verhielten sich am günstigsten. Mit größerem Abstand folgen vom Brenzcatechin hergeleitete Ketobasen nach.

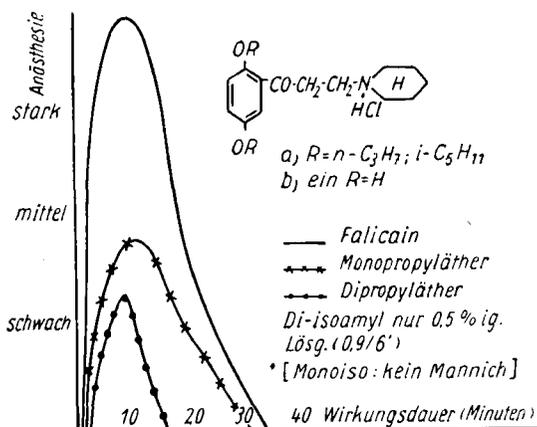


Abb. 4. Vom Hydrochinon hergeleitete Pharmaka

Stehen dagegen die Ätherreste OR zueinander in p-Stellung, und die  $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NC}_5\text{H}_{10}$ -Gruppe in o-Stellung zu einem Ätherrest, so ist eine geringere oberflächenanästhetische Wirkung zu beobachten. Vom Hydrochinon hergeleitete Substanzen verhielten sich im allgemeinen weniger günstig.

Dies entspricht nun sehr gut den bei den entsprechenden Methylverbindungen, also von den Kresolen hergeleiteten Stoffen, gemachten Erfahrungen und findet gleichzeitig eine Parallele in der bereits früher von uns festgestellten stark verminderten Wirkung der o-Falicaine gegenüber den p-Verbindungen. Überraschend und in Gegensatz zu den bisher gemachten Erfahrungen stehend ist die gegenüber den Propyläthern stark verminderte Wirkung der Isoamyläther. Bezüglich der Monoäther ist die n-Propylverbindung beim Resorcin dem Falicain in Stärke und Wirkungsdauer überlegen, und zwar um 10 bzw. 33%, also in beachtlichem Ausmaß. Bei dem vom Resorcin hergeleiteten Mono-isoamyläther ist die Wirkungsstärke gegenüber dem Falicain zwar um etwa 13% vermindert. Die Wirkungsdauer wird jedoch ganz erheblich verlängert, und zwar um 100%.

Hiermit soll ein weiteres kleines Teilsteinchen betreffend Zusammenhang zwischen Konstitution und Wirkung als Pharmakon hinzugefügt werden, das die gehegten Erwartungen jedoch nur zum Teil in positivem Sinne bestätigte.

Magdeburg-Südost, Wissenschaftliche Abteilung des VEB Fahberg-List.

Bei der Redaktion eingegangen am 27. März 1956.