

Über β -Piperidino-p-alkylpropiophenonhydrochloride und β -(4, n-Propylpiperidino)-p-alkylpropiophenonhydrochloride

VON ELMAR PROFFT UND KLAUS KRETSCHMANN

Mit 1 Abbildung

Inhaltsübersicht

Durch Kondensation von 4-Alkylacetophenonen mit Piperidin sowie mit 4-Propylpiperidin und Formaldehyd konnten in ~ 50 –65proz. Ausbeuten Ketobasen dargestellt werden, die nach ihrem Bau und ihrer anästhetischen Wirksamkeit Verwandtschaft zu der Klasse der Falicaine besitzen. Die Kondensationsprodukte mit Piperidin sind löslich in Wasser und in Lösung gut beständig und nicht hygroskopisch. Die freien Basen zeichnen sich durch Beständigkeit bei der Destillation aus. Erwartungsgemäß lassen sie sich auf übliche Weise in Vinylketon und Aminhydrochlorid spalten.

Die Verbindungen bewirken gute Oberflächenanästhesie. Die Intensität erreicht andererseits nicht die der entsprechenden Falicaine. Die Wirkungsdauer gleicht der des Falicains. Die Höchstwirkung liegt bei der n-Butylverbindung. Damit konnte gezeigt werden, daß auch in der Benzolreihe alkylierte Acetophenone, statt Alkoxyacetophenone, bei genügend langem Alkylrest Substanzen mit guter anästhetischer Wirkung erbringen.

Die Hydrochloride der 4-Propylpiperidino-Verbindungen sind wasserunlöslich, wodurch eine Anästhesieprüfung nicht möglich wird. Die freien Basen sind gelblich gefärbt und lassen sich destillieren. Sie zeigen unter Bedingungen, unter welchen die Piperidinoverbindungen beständig sind, leichte Zersetzung.

Vor einiger Zeit hat der eine von uns¹⁾ den Einfluß von in den Benzolkern des Falicains (β -Piperidino-4-propoxypropiophenonhydrochlorid) eingeführten Alkylgruppen auf die oberflächenanästhetischen Eigenschaften untersucht. Es wurde gefunden, daß der Eintritt einer Methylgruppe in den Benzolkern in o- oder m-Stellung zur Äthergruppe die pharmaz. Wirkung beträchtlich steigert. Dagegen wurde bei zwei Methylgruppen ein Absinken des Wirkungsgrades der Anästhesie beobachtet. Es wurde weiterhin statt der Methylgruppe eine Äthylgruppe bzw. Propylgruppe in 3-Stellung des Benzolkerns eingeführt. Dabei verhielt sich die letztere Verbindung wirkungsmäßig geringfügig besser als das Falicain. Die erstere wirkte dagegen wesentlich schlechter.

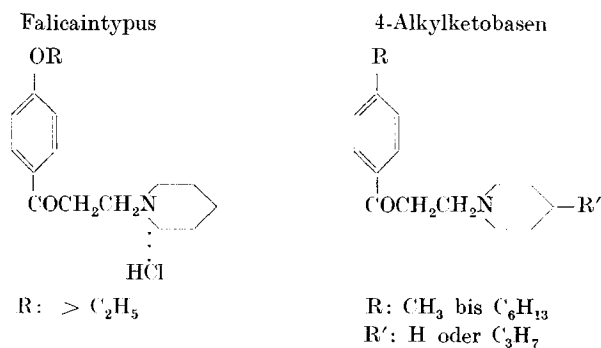
¹⁾ E. PROFFT, Chem. Techn. 6, 56 (1954).

In weiteren Arbeiten²⁾ wurde auch in die 4-Stellung des Piperidinkerns eine Alkylgruppe eingeführt. Die Kondensation von 4-Propoxyacetophenon mit Formaldehyd und in 4-Stellung alkylierten Piperidinen erbrachte im Falle der Methylverbindung nur eine mittlere Anästhesie, während mit den höher alkylierten Verbindungen eine weitere wesentliche Wirkungssteigerung gegenüber dem Falicain erzielt wurde. Die Propylverbindung zeichnete sich außerdem durch erheblich verlängerte Wirkungsdauer aus.

Die Arbeiten wurden ferner auf Thiophenabkömmlinge ausgedehnt. Hierbei konnte die interessante Beobachtung gemacht werden³⁾, daß 2-Alkyl-5- β -piperidinopropiothienonhydrochloride überraschenderweise recht starke Wirkung auf das periphere Nervensystem ausüben. Es ist bislang nicht beobachtet worden, daß eine solche Wirkung bei einfachen alkylierten Verbindungen, in welchen der Alkylrest nicht über eine O- oder S-Brücke mit einem Ringsystem verbunden ist, eintritt. Die Substanzen der neuen Körperklasse besaßen sehr gute anästhetische Wirksamkeit, und außerordentlich große Wirkungsbreite bei guten oberflächenaktiven Eigenschaften.

Es war nach diesen Befunden von besonderem Interesse, in der Benzolreihe zu untersuchen, wie sich Alkylacetophenone gegenüber Alkoxyacetophenonen bei der MANNICH-Kondensation verhalten, und ob ähnliche Beobachtungen, wie in der Thiophenreihe, bezüglich der anästhetischen Wirksamkeit gemacht werden können.

p-Alkylacetophenone wurden daher mit Piperidin bzw. zwecks erhoffter Wirkungssteigerung mit 4-Propyl-piperidin der MANNICH-Kondensation unterworfen, wonach untersucht wurde, wie sich die verschiedenen Alkylreste auf die oberflächenanästhetischen Eigenschaften der Ketobasen auswirken.



²⁾ E. PROFFT, Chem. Techn. **10**, 302 (1958).

³⁾ E. PROFFT, Chem.-Ztg. **82**, 295 (1958).

Die Kondensationen verliefen glatt. Als beste Arbeitsbedingungen wurden erkannt: Arbeiten mit 2–3fachem Überschuß an 4-Alkylacetophenonen bei einem pH-Wert ~ 1 in 96proz. Alkohol (wenig Wasser ist günstig!) während höchstens vier Stunden. Die β -Piperidino-p-alkylpropiophenonhydrochloride entstanden in Ausbeuten von zumeist 50–65% d. Th., stellen feinkristalline, farblose, gut wasserlösliche Substanzen dar, die nicht hygroskopisch und geruchlos sind. Sie lassen sich in Oxime und 2,4-Dinitrophenylhydrazone überführen.

Mit m-Dinitrobenzol und Alkali geben alle Verbindungen in alkoholischer Lösung eine rotviolette Färbung⁴⁾. Die Alkylacetophenone selbst bewirken dieselbe Färbung. Der Nachweis ist also nicht spezifisch, aber sehr empfindlich.

Die freien Basen lassen sich im Vakuum der Wasserstrahlpumpe unzersetzt destillieren. Schwach gelb gefärbte, ölige Flüssigkeiten werden erhalten.

Zur Prüfung auf ihre oberflächenanästhetischen Eigenschaften wurden einprozentige Lösungen im Zungentest geprüft.

Wie aus Abb. 1 ersichtlich, bewirken alle Verbindungen, mit Ausnahme der Methyl- und eigenartigerweise auch der Isopropylverbindung, schwache bis mittlere, in einem Falle (3) ziemlich starke Oberflächenanästhesie. Als Vergleichssubstanzen wurden Falicain und Cocain gewählt.

Auch in der Benzolreihe ist also der Ersatz der höheren Alkoxygruppen durch Alkylgruppen möglich, wobei trotzdem die Anästhesiewirkung erhalten bleibt. Allerdings ist sie im Vergleich zu den entsprechenden Alkoxyverbindungen geringer. Auch die Wirkungszeit ist herabgesetzt, liegt

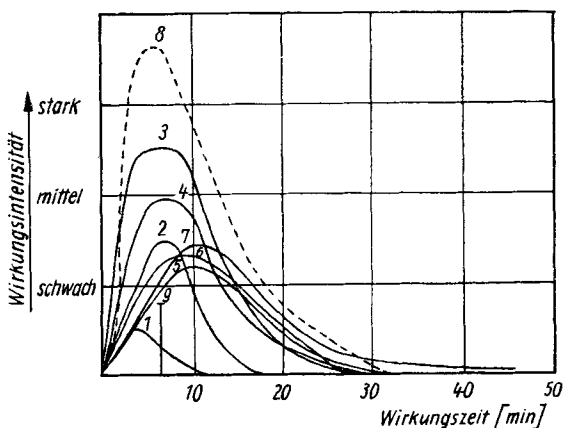


Abb. 1.

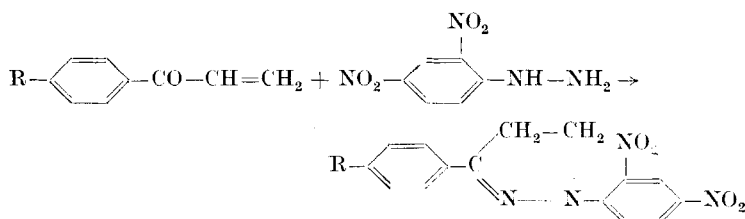
1. β -Piperidino-4-äthylpropiophenonhydrochlorid.
2. β -Piperidino-4-n-propylpropiophenonhydrochlorid.
3. β -Piperidino-4-n-butylpropiophenonhydrochlorid.
4. β -Piperidino-4-isobutylpropiophenonhydrochlorid.
5. β -Piperidino-4-n-amyloxypropiophenonhydrochlorid.
6. β -Piperidino-4-isoamyloxypropiophenonhydrochlorid.
7. β -Piperidino-4-n-hexylpropiophenonhydrochlorid.
8. Falicain.
9. Cocain.

⁴⁾ H. BRÄUNIGER u. H. W. RAUDONAT, Arch. Pharm. 287, 82 (1954).

aber im allgemeinen noch bei 30 Minuten und ist damit für medizinische Anwendung völlig ausreichend. Wichtig ist, daß Substanzen dieser Verbindungsklasse nicht brennend auf der Zunge wirken, was bei einigen Ketobasenhydrochloriden ab und an beobachtet wird, wodurch ihre Verwendung nicht in Frage kommt. Beim Aufsteigen von der Äthyl- zur Propyl-Verbindung tritt der gleiche sprunghafte Anstieg der Wirkung ein wie bei der Äthoxyverbindung zur Propoxyverbindung. Ein ebensolcher erfolgt nochmals bis zum nächsten Glied der homologen Reihe, der Butylverbindung. Die Isobutylverbindung wirkt, in Übereinstimmung mit der Isobutoxyverbindung, schwächer als ihr Isomeres. Im Gegensatz zu den entsprechenden Alkoxyverbindungen sinkt jedoch bei dieser Art von Verbindungen die Wirkungsintensität mit Einführung des Amylrestes bis auf schwach ab, um mit dem Hexylrest wieder wenig anzusteigen. Interessant an der Hexylverbindung ist die beträchtlich verlängerte Wirkungsdauer, eine Erscheinung, die auch in der Reihe der Alkoxyverbindungen zu verzeichnen ist. Die Isoalkylverbindungen verhalten sich anders als die n-Verbindungen. Während die Isopropyl-Verbindung überhaupt keine Oberflächenanästhesie besitzt, ist die der Isobutylverbindung nicht so sehr viel schlechter als die der n-Verbindung. Andererseits ist die Isoamylverbindung der n-Verbindung in der Wirkung leicht überlegen.

Es liegt also auch in dieser homologen Reihe keine Gesetzmäßigkeit vor.

Durch trockenes Erhitzen der Hydrochloride der Ketobasen im Vakuum oder durch Einwirkung von überhitztem Wasserdampf lassen sie sich spalten. Es entstehen erwartungsgemäß 4-Alkylphenylvinylketone und die Basenhydrochloride, neben harzigen Produkten. Mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin entstehen Pyrazolinderivate:



Im Gegensatz zu den β -Piperidino-Verbindungen sind die β -(4,n-Propylpiperidino)-p-alkylpropiophenonhydrochloride in Wasser unlöslich; selbst 0,125proz. Lösungen sind heiß nicht herstellbar, so daß von einer Prüfung ihrer oberflächenanästhetischen Wirkung abgesehen werden mußte. Sie ergeben 2,4-Dinitrophenylhydrazone. Dagegen gelang die Darstellung definierter Oxime, Semikarbazone und Thiosemikarbazone nicht.

Beschreibung der Versuche

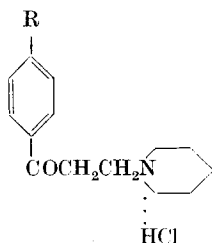
Die Alkylbenzole wurden nach WURTZ-FITTICH in abs. Äther oder Benzol dargestellt. Gegenüber Literaturangaben konnte Ausbeuteerhöhung durch intensives Rühren während der Natriumzugabe (im Verlauf von 10 Stunden, möglichst fein geschnitten) erzielt werden.

Die p-Alkylacetophenone wurde nach SLADKOW⁵⁾ aus dem Alkylbenzol (0,5 Mol) und Essigsäureanhydrid (1 Mol) mit Aluminiumchlorid (1,2 Mol) in Benzol bei + 10° gewonnen. Kondensation der Alkylacetophenone mit Piperidin und Formaldehyd.

β -Piperidino-4-methylpropiofenon-hydrochlorid: 3,5 g Piperidin wurden in 30 cm³ 96proz. Äthanol gelöst und mit konz. Salzsäure bis zu einem pH-Wert 1 bis 2 angesäuert. Dazu wurden 3 g Paraformaldehyd und 17 g 4-Methylacetophenon gegeben. Die Lösung nahm nach 4stündigem Kochen unter Rückfluß eine gelbe Farbe an. Der Alkohol wurde im Vakuum verjagt und der zurückbleibende Kristallbrei mit viel Äther versetzt und gut durchgeschüttelt. Nach Absaugen wurde in Wasser gelöst. Das überschüssige Keton konnte aus der ätherischen Lösung zurückerhalten werden. Die wäßrige Lösung wurde nach nochmaligem Ausschütteln mit Äther mit konz. Natronlauge alkaliert. Die freie Ketobase schied sich unter milchiger Trübung der Lösung aus. Sie wurde in Äther aufgenommen, die Lösung mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Verjagen des Äthers verblieb die Base als gelbe Flüssigkeit, die in Eis-Kochsalz-Gemisch erstarrte. Sie zeigte starken Amingeruch.

Es wurde in abs. Äther aufgenommen und unter Schütteln allmählich mit ätherischer Salzsäure versetzt. Das Hydrochlorid fiel als fast weißer, flockiger Niederschlag. Dieser

Tabelle 1

 β -Piperidino-4-alkylpropiofenon-hydrochloride

(R = Alkyl)

Alkyl- verbindung	Keton- Überschuß (Mol)	Ausbeute		N	
		%	Fp. °C	ber.	gef.
Methyl-	3	62,5	167,5	5,22	5,23
Äthyl-	3	63,4	160	4,97	5,12
Propyl-	3	60,6	163,5	4,72	4,65
Isopropyl-	2,5	53,5	173	4,72	4,52
n-Butyl-	3	58	159	4,52	4,77
Isobutyl-	3	50,5	162	4,52	4,57
n-Amyl-	3	57,6	150	4,33	4,56
Isoamyl-	4	43,4	159,5	4,33	4,54
n-Hexyl-	2	48	154,5	4,15	4,30

⁵⁾ A. M. SLADKOW, Z. anorg. allg. Chem. 28, 1744 (1958).

wurde in getrocknetem Zustand in Chloroform gelöst und die Lösung in der Wärme solange tropfenweise mit abs. Äther versetzt, bis eine Trübung bestehen blieb. Das Hydrochlorid fiel beim Abkühlen sehr feinkristallin aus.

Ausbeute: 6,9 g = 62,5% d. Th. Nach dreimaligem Umfällen aus Chloroform/Äther war die Substanz analysenrein, Fp. 167,5°.

$C_{15}H_{22}ClNO$ (267,8) ber.: N 5,22; gef.: N 5,23

C 67,26; C 67,33

H 8,27; H 8,06.

Die Substanz löst sich leicht in Methanol, Äthanol, Chloroform und Wasser, fast nicht in Tetrachlorkohlenstoff.

Tabelle 2
Derivate der β -Piperidino-4-alkylpropiofenone

Alkyl- verbindung	Derivat	Fp. °C	% N		
			ber.	gef.	
Methyl-	Oxim	151	11,4	5,71*)	(= 1 N)
	2,4-Dinitro- phenylhydrazon- HCl-Salz	201	15,61	15,65	
Äthyl-	Oxim	137	10,76	10,78	
	2,4-Dinitro- phenylhydrazon- HCl-Salz	190,5	15,15	15,01	
Propyl-	2,4-Dinitro- phenylhydrazon- HCl-salz	185,5	14,71	14,47	
Isopropyl-	Oxim	182	10,21	5,18*)	(= 1 N)
	2,4-Dinitro- phenylhydrazon- HCl-salz	188	14,71	14,72	
n-Butyl-	Oxim	129,5	9,72	4,81*)	(= 1 N)
	2,4-Dinitro- phenylhydrazon- HCl-salz	189,5	14,28	14,10	
Isobutyl-	2,4-Dinitro- phenylhydrazon- HCl-salz	187	14,28	14,25	
n-Amyl-	2,4-Dinitro- phenylhydrazon- HCl-salz	184	13,89	13,64	
Isoamyl-	2,4-Dinitro- phenylhydrazon- HCl-salz	196,5	13,89	13,65	
n-Hexyl-	2,4-Dinitro- phenylhydrazon- HCl-salz	190	13,52	13,71	

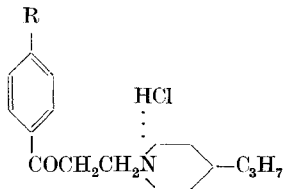
*) titriert mit n/10 Perchlorsäure in Eisessig.

Interessant ist, daß die MANNICH-Kondensation in abs. Alkohol mit nur 18proz. Ausbeute verlief und in 80proz. Alkohol die Ausbeute nur bei 16% lag. Ein geringer Wassergehalt, wie in 96proz. Alkohol, ist also für die Reaktion von Vorteil. Zur Spaltung wurde über das trockene Hydrochlorid überhitzter Wasserdampf (220–230°) geleitet. Es destillierte ein milchig-trübes Destillat, das Permanganatlösung entfärbte. Es wurde ausgeäthert und nach Verjagen des Äthers destilliert: Kp. 68°/12 mm. Das Vinylketon ist schwach gelb gefärbt und in starker Konzentration von stechendem Geruch. Zur genaueren Charakterisierung wurde mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin in 1-(2,4-Dinitrophenyl)-3-(4-methylphenyl)- Δ^2 -pyrazolin übergeführt, ein kräftig rotgefärbtes, kristallines Pulver, Fp.: 114–120°.

$C_{16}H_{14}N_4O_4$ (326,3) ber.: N 17,18; gef.: N 17,27.

Aus dem harzigen Rückstand der Destillation konnte Piperidinhydrochlorid isoliert werden.

Tabelle 3
 β -(4,n-Propylpiperidino)-4-alkylpropiophenon-hydrochloride



Alkyl- verbindung	Keton- Überschuß (Mol)	Ausbeute %	Fp. °C	N %	
				ber.	gef.
Propyl-	3	61	186,5	4,14	4,35*)
Isopropyl-	3	55,2	199	4,14	4,36*)
n-Butyl-	2	66	182	3,98	4,15*)
Isobutyl-	2	57,1	194,5	3,98	3,87*)
n-Hexyl-	2	49,4	170,5	3,69	3,83*)

*) titriert mit n/10 Perchlorsäure in Eisessig.

Tabelle 4
Derivate der β -(4,n-Propylpiperidino)-4-alkylpropiophenone

Alkyl- verbindung	Derivat	Fp. °C	% N	
			ber.	gef.
Propyl-	2,4-Dinitrophenyl- hydrazon-HCl-salz	194	13,51	13,50
Isopropyl-	2,4-Dinitrophenyl- hydrazon-HCl-salz	193	13,51	13,67
n-Butyl-	2,4-Dinitrophenyl- hydrazon-HCl-salz	190,5	13,13	13,18
Isobutyl-	2,4-Dinitrophenyl- hydrazon-HCl-salz	187	13,13	13,22
n-Hexyl-	2,4-Dinitrophenyl- hydrazon-HCl-salz	175,5	12,50	12,44

Die Darstellung und Aufarbeitung bei den Homologen erfolgten in gleicher Weise wie die der Methylverbindung. Der pH-Wert von 1–2 muß eingehalten werden, anderenfalls entstehen dickliche Schmierer. Eine Übersicht über die dargestellten Substanzen und ihre Derivate vermitteln die Tabellen 1 und 2.

Kondensation von 4-Alkylacetophenonen mit 4-Propylpiperidin und Formaldehyd: Sie wurde wie mit Piperidin selbst vorgenommen (pH-Wert: 1). Nach beendeter Reaktion wurde der Alkohol im Vakuum verjagt und der Rückstand mit Wasser und Äther versetzt, wobei direkt, unter Schütteln, das Hydrochlorid der jeweiligen Ketobase als flockiger, weißer Niederschlag ausfiel.

Die freien Basen destillieren praktisch ohne Zersetzung bei einem Vakuum unter 1 mm. Aus den Destillaten konnten mit ätherischer Salzsäure die Hydrochloride nahezu quantitativ wieder gewonnen werden.

Merseburg, Institut für organische Chemie der Technischen Hochschule für Chemie Leuna-Merseburg.

Bei der Redaktion eingegangen am 1. Dezember 1960.