

Quantitative Veratridin-Bestimmung:

Der Berechnung des Veratrumsäuregehaltes wurde die Extinktion der reinen Veratrumsäure zugrunde gelegt; eine 0,00125 m-äthanolische Lösung hatte nach dem Verdünnen 1:100 in 1-cm-Küvetten bei 250 m μ eine Extinktion von 0,25; $\epsilon = 18000$; $\log \epsilon = 4,25$.

Darstellung von Sabadin aus handelsüblichem „Veratrin Merck“.

10 g Veratrin Merck wurden mit etwa 20%iger äthanolischer Kalilauge verseift und die Hauptmenge des Cevins als Kaliumsalz auskristallisiert. Das Filtrat wurde mit Salzsäure schwach angesäuert und der Alkohol im Vakuum abdestilliert. Man ammoniakalisierte, schüttelte mit Chloroform aus und dampfte die Chloroformlösung zur Trockne ein. Der Rückstand wurde mit Äther ausgekocht und die ätherische Lösung zur Trockne eingedampft. Die gewonnene Substanz löste man in Chloroform und filtrierte die Lösung durch saures Aluminiumoxyd „Woelm“. Die Säule wurde mit Äthanol nachgewaschen. Aus den Eluten wurden durch Kristallisation aus Chloroform 110 mg Sabadin gewonnen.

Dihydro-Cevin B

Da wir bei den ersten Versuchen zur Charakterisierung des *Merckschen* Sabadins Ähnlichkeit dieser Substanz mit dem Produkt, das durch Butanol-Natrium-Reduktion aus Cevin entsteht, beobachteten, wurde eine größere Menge Cevin (25 g) mit Natrium in Butanol behandelt (9). Aus einigen Fraktionen des rohen Hydrierungsproduktes konnte durch Kristallisation aus Chloroform ein Hydroalkamin (Sa. 1,2 g) mit folgenden Eigenschaften gewonnen werden:

Schmp. 246° (ab 180° entweicht Lösungsmittel). RF-Wert 0,60. $[\alpha]_D^{20} - 8^\circ$ ($c = 1$; Äthanol). UV-Spektrum ohne ausgeprägte Maxima.

$C_{27}H_{45}O_8N \cdot 1/2 \cdot CHCl_3$ M.G. 571,31

Gef.: C 57,67	H 8,30	N 2,40	O 23,42	Cl 7,98
Ber.: » 58,2	» 8,02	» 2,45	» 22,4	» 9,33

Das Hydroalkamin ist nicht mit Sabadin identisch. Dies zeigt schon die Schwefelsäurereaktion: die Substanz wird orange und schnell rotviolett.

Ich danke der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Unterstützung dieser Arbeit.

1441. Egon Hannig

Zur Darstellung einiger 4-Propoxyphenyl-alkylketone.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Halle a. d. S.

(Direktor: Prof. Dr. med. et phil. F. Holz)

(Eingegangen am 29. Juni 1955)

4-Propoxy- β -piperidinopropiophenonhydrochlorid (Handelsname: Falicain) ist die erste β -Ketobase in Form des salzsauren Salzes, die sich mit ihrer Aufnahme in den Arzneischatz als praktisch brauchbares Lokalanästhetikum erwiesen hat. Die Verbindung ist von Profft¹⁾ mit Hilfe der „Mannich-Kondensation“ aus 4-Propoxyacetophenon, Paraformaldehyd und Piperidinhydrochlorid dargestellt worden. Über die Analytik dieses Anästhetikums und die quantitative Bestimmung seiner

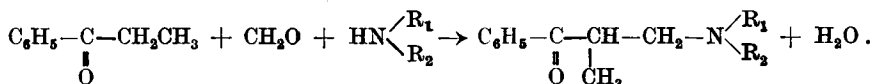
¹⁾ E. Profft, Chem. Technik 3, 210 (1951).

thermischen Spaltprodukte berichteten *Bräuniger* und *Raudonat*^{2,3)} ausführlich an anderer Stelle dieser Zeitschrift.

Die früher von *Mannich* und seinen Schülern synthetisierten verschiedenen Vertreter der Körperklasse der β -Ketobasen zeigten unzureichende anästhetische Eigenschaften. Dagegen ist *Falicain* den in der medizinischen Praxis gebräuchlichen Lokalanästhetika hinsichtlich der therapeutischen Breite mindestens ebenbürtig und besitzt im Gegensatz zu der Mehrzahl von ihnen universale Anwendungsmöglichkeiten⁴⁾.

Eigene Untersuchungen ergaben, daß die anästhesierende Wirkung des *Falicains* von seinem basischen Molekülteil und seiner Ketonstruktur abhängig ist; an zahlreichen homologen Derivaten des *Falicains* wurden gewisse Beziehungen zwischen ihrer chemischen Konstitution und der pharmakologischen Wirkung erkannt⁵⁾. U. a. erfuhr die Frage, welchen Einfluß die α -Substitution am Molekül des 4-Propoxy- β -piperidinopropiophenonhydrochlorids auf die anästhetische Wirkungsstärke des *Falicains* hat, ihre Klärung.

Die Möglichkeit der chemischen Darstellung in Sonderheit von α -methylsubstituierten β -Ketobasen ebenfalls mittels einer „Mannich-Kondensation“ ist aus der Literatur ersichtlich. Im Rahmen ihrer Synthesen von β -Ketobasen aus fettaromatischen Ketonen gelang es nämlich *Mannich* und *Lammering*⁶⁾ das 4-Methoxy- α -methyl- β -piperidinopropiophenonhydrochlorid darzustellen. An der Kondensation zu einer derartig verzweigten β -Ketobase beteiligt sich als fettaromatisches Keton das Propiophenon in folgender Weise:



Zur Darstellung des α -methylierten *Falicains* ist demnach als Keton der 4-Propyläther des Propiophenons der Ausgangsstoff. Von den 4-Oxypropyphenonäthern sind in der Literatur lediglich die p-Methoxy-, p-Aethoxy-⁷⁾ sowie die p-Isobutoxyverbindung des Propiophenons⁸⁾ beschrieben worden. Das p-Propoxypropyphenon wurde nun nach einer Methode synthetisiert, nach der *Profft*⁹⁾ homologe 4-Oxyazetophenonäther herstellte. Der besondere Vorteil dieses Verfahrens liegt darin, daß man gemischt aliphatisch-aromatische Ketone aus Phenoläthern praktisch ohne Bildung von Isomeren in reiner Form erhält.

Für weitere Versuche, das *Falicain* in α -Stellung homolog zu substituieren, wurden noch die 4-Propyläther des Butyrophenons, Valerophenons und Oenanthon-

²⁾ *H. Bräuniger* und *H. W. Raudonat*, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 287, 82 (1954).

³⁾ *H. Bräuniger* und *H. W. Raudonat*, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 287, 109 (1954).

⁴⁾ *E. Hannig*, Arzneimittelforschung 2, 232 (1952).

⁵⁾ *E. Hannig*, Arzneimittelforschung 5 (1955), im Druck.

⁶⁾ *C. Mannich* und *D. Lammering*, Ber. dtsh. Chem. Ges. 55, 3510 (1922).

⁷⁾ *L. Gattermann*, *R. Ehrhardt* und *H. Maisch*, Ber. dtsh. Chem. Ges. 23, 1203—1205 (1890).

⁸⁾ *A. Klages*, Ber. dtsh. Chem. Ges. 35, 2266 (1902).

⁹⁾ *E. Profft*, Chem. Technik 4, 241 (1952).

phenons dargestellt. Von den 4-Äthern des Butyrophenons ist der Methyläther von *Mailhe*¹⁰⁾ wie von *Skraup* und *Nieten*¹¹⁾, der Äthyläther von *Klages*⁸⁾ synthetisiert worden. Von den 4-Oxyvalerophenonäthern sind ebenfalls nur der Methyläther¹¹⁾ und der Äthyläther¹²⁾ charakterisiert, während bis auf das 4-Methoxyön-anthophenon¹¹⁾ anscheinend keine entsprechenden homologen Äther des Oenanthophenons hergestellt worden sind. Es hat sich gezeigt, daß die Reaktionsbereitschaft des 4-Propyläthers des Propiophenons bzw. Butyrophenons gegenüber der des 4-Propoxy-acetophenons stark vermindert ist, da im Vergleich zu unverzweigten β -Ketobasen die Ausbeuten an α -methyl- bzw. α -äthylsubstituiertem Falicain gering waren. Versuche, das Falicain höher homolog zu verzweigen, waren bisher nicht von Erfolg im Sinne der Theorie.

Versuchsteil

Darstellung der 4-Propoxyphenyl-alkylketone:

1 Mol n-Propylphenyläther (Kp. 188—92°) wurde mit einem Überschuß von 50% über der Theorie an jeweiligem Säurechlorid und mit einem Zusatz von 0,05 Mol wasserfreiem Zinkchlorid unter Rückfluß etwa $\frac{1}{2}$ Std. bis zum Nachlassen der HCl-Entwicklung gekocht. Nach kurzem Abkühlenlassen wurde das Reaktionsgemisch mit Eiswasser zur Zersetzung des jeweiligen überschüssigen Säurechlorids verdünnt, im Vakuum fraktioniert destilliert und anschließend rektifiziert.

Die 4-Stellung der Propoxygruppe konnte durch oxydativen Abbau zur entsprechend substituierten Benzoesäure bewiesen werden. Die durch das Carbonyl schon vorgebildete Carboxylgruppe erleichtert offenbar die Oxydation. 5 g 4-Propoxyphenyl-alkylketon wurden mit der 10fachen Menge 20% HNO_3 etwa 10 Std. unter Rückfluß erhitzt. Das sich dabei allmählich abscheidende Kristallinat hatte nach Umkristallisation aus heißem Alkohol mit Wasser und nach Trocknung über Phosphorpentoxyd einen Fp. von 142 bis 143°, der dem der p-Oxypropylbenzoesäure entspricht. Die Oxime der 4-Propyläther genannter gemischt aliphatisch-aromatischer Ketone wurden wie folgt dargestellt:

1 Mol Keton, in der 10fachen Menge Alkohol gelöst, wurde mit einer konzentrierten wäßrigen Lösung von 2 Mol salzsaurem Hydroxylamin und 6 Mol Natriumhydroxyd versetzt und mehrere Stunden auf dem Wasserbad unter Rückfluß erwärmt. Nach Abkühlung und anschließender vorsichtiger Neutralisation des Reaktionsgemisches mit verdünnter HCl schied sich langsam das Oxim ab, das aus verdünntem Alkohol umkristallisiert wurde.

4-Propoxypropiophenon: Fp. 28—29°, Kp. (40) 193°, Ausbeute 57% d. Th.

$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_2$ (192,25)	Ber.: C 74,96%	H 8,38%
	Gef.: » 74,85%	» 8,30%

Oxim Fp. 86°, Ber. N 6,75% Gef. 6,65%

4-Propoxybutyrophenon: Fp. 30—31°, Kp. (60) 213—215°, Ausbeute 66% d. Th.

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2$ (206,27)	Ber.: C 75,69%	H 8,79%
	Gef.: » 75,87%	» 8,47%

Oxim Fp. 61°, Ber.: N 6,33% Gef.: N 6,37%

¹⁰⁾ *Mailhe*, Bulletin de la Societe Chimique de France 4, 15, 326.

¹¹⁾ *S. Skraup* und *F. Nieten*, Ber. dtsch. Chem. Ges. 57, 1300 (1924).

¹²⁾ *Layraud*, Bulletin de la Societe Chimique de France 3, 35, 233/234.

4-Propoxyvalerophenon: Fp. 20—21°, Kp. (15) 193—198°, Ausbeute 44,5% d. Th.

$C_{14}H_{20}O_3$ (220,30)	Ber.: C 76,32%	H 9,15%
	Gef.: » 76,28%	» 9,10%

Oxim Fp. 58°, Ber.: N 5,95% Gef.: 5,98%

4-Propoxyoenanthophenon: Fp. 31—32°, Kp. (15) 217—221°, Ausbeute 30,6% d. Th.

$C_{14}H_{18}O_3$ (248,35)	Ber.: C 77,37%	H 9,74%
	Gef.: » 78,10%	» 9,69%

Oxim Fp. 53,5°, Ber.: N 5,31% Gef.: N 5,41%

4-Propoxy- α -methyl- β -piperidinopropiophenonhydrochlorid

24,3 g salzsaures Piperidin und 40 ccm absoluter Alkohol werden unter Rückfluß gekocht und im Verlauf einer halben Stunde mit 10 g Paraform und 38,5 g 4-Propoxypropiophenon versetzt. Eine Stunde nach Kochbeginn werden nochmals 6 g Paraform hinzugefügt und im Anschluß daran wird das Reaktionsgemisch noch weitere 2 Std. erhitzt. Nach dieser Zeit wird der Alkohol im Vakuum abdestilliert und das sich abscheidende Salz aus Alkohol/Äther umkristallisiert. Die nach zweimaliger Umkristallisation gereinigte Substanz besitzt einen Fp.: 161—162°. Ausbeute 10,8% d. Th.

$C_{18}H_{28}O_2NCl$ (325,87)	Ber.: N 4,29%	CL 10,87%
	Gef.: » 4,34%	» 10,91%

4-Propoxy- α -äthyl- β -piperidinopropiophenon-hydrochlorid

24,3 g salzsaures Piperidin wurden mit 40 ccm absolutem Alkohol unter Rückfluß gekocht und im Verlauf einer halben Stunde mit 10 g Paraform und 41,2 g 4-Propoxybutyrophenon versetzt. Nach einer weiteren Erhitzungszeit von 1 Std. wurden nochmals 6 g Paraform dem Reaktionsgemisch zugefügt. Insgesamt bedarf diese Kondensation einer etwa 3—4stündigen Erhitzung. Beim anschließenden Abdestillieren des Alkohols im Vakuum scheidet sich die Verbindung ab, die nach zweimaliger Umkristallisation aus Äther bei 137—138° schmilzt. Ausbeute 13% d. Th.

$C_{19}H_{30}O_2NCl$ (339,90)	Ber.: N 4,12%	CL 10,42%
	Gef.: » 4,10%	» 10,53%

Alle angegebenen Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

1442. H. Pfanz und H. Wieduwilt

Über Umlagerungsreaktionen in der Reihe der Arylpropanolamine

Aus der Pharmazeutischen Abteilung des VEB Fahlberg-List, Magdeburg

(Eingegangen am 8. April 1955)

I.

Die bisher in der Literatur veröffentlichten Untersuchungen über Umlagerungsreaktionen in der Reihe der Phenylpropanolamine, besonders der Acylderivate der Phenylpropanolamine, haben eine weitgehende Aufklärung des Reaktionsablaufs und der sterischen Zusammenhänge gebracht. Es hat sich dabei z. B. ergeben, daß das Ephedrin unter milden Acylierungsbedingungen oder in Gegenwart von Wasser ein N-Acylderivat bildet, das nach saurer oder alkalischer Verseifung Ephedrin (erythro-Form) ergibt, während bei Acylierung bei höheren Temperaturen und in