

1593. Benno Reichert

Über die Umsetzung von Salzen sekundärer fettaromatischer Amine mit Formaldehyd und Aralkylketonen

Aus dem Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München

(Eingegangen am 30. Januar 1957)

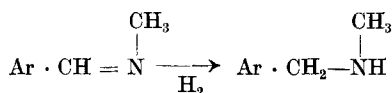
Vor längerer Zeit haben *C. Mannich* und *O. Hieronimus* über die Umsetzung von Benzylaminen mit Formaldehyd und Ketonen berichtet¹⁾. Die hierbei entstehenden sekundären 1,3-Ketobasen der allgemeinen Zusammensetzung



zeigten bei geringer Toxizität spasmolytische Wirkungen. Es war naheliegend, die Kondensation mit Hilfe von sekundären Aralkylaminen durchzuführen, um zu tertiären Basen zu kommen, von denen man sich eine noch ausgeprägtere krampflösende Wirkung hätte versprechen können, zumal auch das für die spasmolytische Wirkung als Vergleichssubstanz herangezogene Papaverin den Stickstoff in tertiärer Bindung trägt.

Als Basen wurden 2-Methoxybenzyl-methylamin, 4-Methoxybenzylmethylamin und 3,4-Methyldioxybenzyl-methylamin in Form ihrer salzsauren Salze, als Ketonkomponenten Acetophenon und p-Methoxyacetophenon verwendet.

Die zu den Versuchen herangezogenen salzsauren Salze sind bereits in der Literatur beschrieben worden^{2), 3)}; ihre Darstellung konnte durch Reduktion der den Aminen entsprechenden *Schiffschen* Basen verbessert werden.



So erhält man die Aralkylmethylamine in guten Ausbeuten, wenn man ein Gemisch des entsprechenden aromatischen Aldehyds mit überschüssigem Methylamin in alkoholischem Medium unter Verwendung von Pd-Tierkohle als Trägersubstanz bei mäßiger Wärme katalytisch hydriert.

Die von *O. Fischer* für ähnliche Substanzen angegebene Methode³⁾, die Doppelbindung der *Schiffschen* Basen mit Hilfe von Natriumamalgam aufzurichten, brachte nur mäßige Ausbeuten. Ebenfalls erwies sich die Anwendung von Zinkstaub und schwefliger Säure⁴⁾ für den vorliegenden Zweck als ungeeignet. Der von *Kindler*²⁾ begangene Weg Alkyl-benzylamine zu erhalten, wurde nicht weiter verfolgt.

Bei der Kondensation der sekundären Aminsalze mit Formaldehyd und Acetophenon bzw. p-Methoxyacetophenon ist der von *C. Mannich* und *G. Hillner*⁵⁾ angeführte Weg mit gutem Erfolg beschritten worden.

¹⁾ *C. Mannich* und *O. Hieronimus*, Ber. dtsh. chem. Ges. 75, 49 (1942).

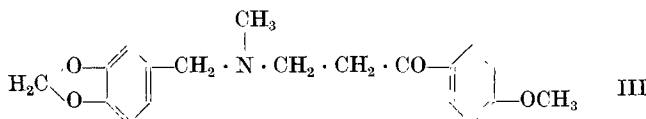
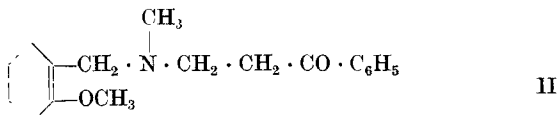
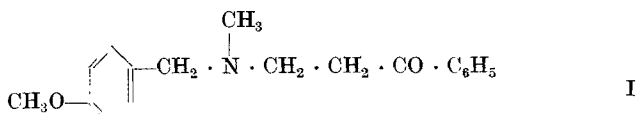
²⁾ *K. Kindler*, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 265, 410 (1927).

³⁾ *O. Fischer*, Liebigs Ann. Chem. 241, 330 (1887).

⁴⁾ *Weiler-ter Meer (E. Fröhlich)*, DRP 376013 (1923).

⁵⁾ *C. Mannich* und *G. Heilner*, Ber. dtsh. chem. Ges. 55, 356 (1922).

Man erhält nach obigem Verfahren in Ausbeuten von über 50% die salzsauren Salze der Ketobasen I, II und III.



Von den vorstehend beschriebenen Stoffen (I, II, III) erwies sich insbesondere das salzsaure Salz der Verbindung II als pharmakologisch wirksam. Das Hydrochlorid der Base II zeigt sowohl lokalanästhetische als auch spasmolytische Eigenschaften.

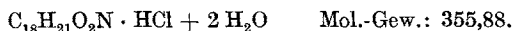
Im Tierversuch sowie in Eigenversuchen konnte die geringe Toxizität des ω -(2-Methoxybenzyl-methylamino)-propiophenons (II) nachgewiesen werden. Die pharmakologischen Daten liegen, als Lokalanästhetikum gemessen, im allgemeinen im Streubereich des Novocains. Die Verbindung II ruft jedoch keine signifikante Oberflächenanästhesie hervor. Ihre Wirkungsbreite als Spasmolytikum entspricht etwa derjenigen des Papaverins*).

Über weitere Versuche auf diesem Gebiet wird demnächst berichtet werden.

Beschreibung der Versuche

ω -(4-Methoxybenzyl-methylamino)-propiophenon-hydrochlorid (I)

1,8 g salzsaures Salz des p-Methoxybenzylmethylamins⁶⁾ werden mit 6 g Acetophenon und 1 g Paraform unter Zusatz von 20 ml Methanol auf dem Wasserbad 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsprodukt wird durch Destillation vom überschüssigen Methanol befreit. Man saugt die undeutlich kristalline Masse von der Mutterlauge ab und wäscht mit Aceton nach. Durch vorsichtiges Umlösen aus Wasser erhält man das Hydrochlorid in derben hexagonal angeordneten Kristallen. Der Schmelzpunkt liegt bei 68°. Die Substanz kristallisiert mit 2 Mol Kristallwasser.



Ber.: C 60,74; H 7,37; N 3,94; OCH₃ 8,72

Gef.: C 60,40; C 60,51; H 7,50; H 7,69; N 4,18; N 4,11; OCH₃ 8,70; OCH₃ 8,90

*) Den Herren Prof. Dr. Soehring und Prof. Dr. Marquardt bin ich für die Durchführung der pharmakologischen Prüfungen zu großem Dank verpflichtet.

⁶⁾ Zitat unter H. Wojahn, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 280, 224 (1942); vgl. auch Chem. Zbl. 1911, II, 1325; Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. Jg. 1927, 410.

Salzsaures Salz des ω -(2-Methoxybenzyl-methylamino)-propiofenons (II)

1,9 g (= 1/100 Mol) salzsaures o-Methoxybenzylmethylamin werden in 20 ml 96%igen Alkohol gelöst und nach Zugabe von 1,0 g Paraform und 3 g Acetophenon 10 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Abdampfen des Alkohols nimmt man mit 20 ml Wasser auf und entfernt den Überschuß des Acetophenons durch einmaliges Ausschütteln mit Äther. Beim Einengen der wäßrigen Phase hinterbleibt ein sirupöser Rückstand, der selbst nach dem Durcharbeiten mit Petroläther und Aceton nicht kristallisiert. Erst nach längerem Stehenlassen im Eisschrank (3 Wochen) tritt zögernde Kristallisation ein. Das Hydrochlorid bildet in Wasser leicht lösliche Nadeln vom Schmp. 124°. Es läßt sich aus einem Gemisch aus Aceton und Wasser (10:1) umlösen. — Auf der Zunge erzeugt die Substanz eine langanhaltende Anästhesie.

$C_{19}H_{21}O_2NCl$ Mol.-Gew.: 333,83.

Ber.: N 4,38 Cl 11,1 Gef.: N 4,30 Cl 12,0

ω -(3,4-Methylendioxybenzyl-methylamino)-4'-methoxypropiofenon-hydrochlorid (III)

1,6 g salzsaures Methylendioxybenzylmethylamin werden mit 1,2 g p-Methoxyacetophenon und 1 ml wäßriger Formaldehydlösung (35%ig) auf dem Wasserbad unter Rückfluß erhitzt. Aus dem Ansatz scheiden sich nach einigen Stunden Kristalle ab, die sich aus Isopropanol umlösen lassen. Man erhält Blättchen, die bei 171° schmelzen.

$C_{19}H_{21}O_4N \cdot HCl$ Mol.-Gew.: 363,82.

Ber.: C 62,72; H 5,81; N 3,84
Gef.: C 62,88; C 62,67; H 6,22; H 6,33; N 4,36; N 4,18

Anschrift: Prof. Dr. B. Reichert, Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München.

BUCHBESPRECHUNGEN

Taschenbuch des Gesundheitswesens von W. Ackermann und A. Oeckl, unter Mitarbeit von H.-J. Garthe. Festland-Verlag Bonn 1956. 512 S., Dünndruck-Taschenformat. Flexibler Ganzleinenband DM 12,—.

Der Präsident der Bundesärztekammer, Prof. Dr. Neuffer, schreibt im Anfang seines Geleitwortes „Für jeden, der irgendwann und irgendwie mit dem Gesundheitswesen von Mensch und Tier zu tun hat, enthält dieses Taschenbuch eine Fülle wichtiger Hinweise und Angaben“. Damit kommt er der Gesamtbeurteilung tatsächlich am nächsten. Die Vielfältigkeit des Gesundheitswesens im Bundesgebiet erfordert direkt ein derartiges Taschenbuch. Wir erfahren alles Wichtige über den Aufbau der im Vordergrund stehenden Human-, Zahn- und Veterinärmedizin, aber auch über das Apothekenwesen, z. B. bezüglich der Gesetzgebung, ist das Wesentliche verankert. Das Taschenbuch ist in 14 Hauptkapitel untergeteilt, und jedem Abschnitt sind statistische Angaben oder eine entsprechende Gliederung vorangestellt. Was die Pharmazie betrifft, wäre noch mancher Wunsch offen, aber das wäre nur in persönlicher Rücksprache mit den Verfassern möglich. Das betrifft nicht nur den Abschnitt „Apotheker“ S. 156ff., sondern auch die Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft, Sertürner Medaille, Hagen-Buchholz-Stiftung und dergleichen mehr. Leider läßt das Sachregister nicht alles nach Wunsch auffinden. Das soll aber keine besondere Kritik bedeuten. Das Taschenbuch nennt rund 7200 Namen wichtiger Persönlichkeiten, 4800 wichtige Institutionen und Organisationen neben 12000 Einzelangaben. Die Wege dieses Taschenbuches führen uns durch das gesamte deutsche Gesundheitswesen. Aus diesem Grunde wird eigentlich niemand, der irgendwie mit dem Gesundheitswesen in Verbindung steht, auf diese Neuerscheinung verzichten wollen. Druck und Ausstattung seitens des Verlages sind als sehr gut zu bezeichnen. Dieses Taschenbuch verdient weiteste Verbreitung.

H. Kaiser