Sintesi del prodotto II: 10 g di p-nitrobenzamide dell'estere etilico della fenilserina (I) vengono sciolti in 250 cm³ di etanolo puro in un pallone di riduzione. Si mescola la soluzione con la quantità si catalizzatore (nichel di *Raney*) ottenuta scomponendo 12 g di lega. La curva di assorbimento raggiunge il massimo dopo circa due ore. La quantità di idrogeno assorbita è di 1850 cm³ pari al 98,5% della quantità teorica. Verso la fine della reazione si nota nel recipiente la formazione di una sostanza bianca sotto forma di scagliette lucenti. Si filtra a caldo. Dal filtrato per raffreddamento si separa di nuovo la sostanza che raccolta sul filtro ed asciugata presenta un P.F. di 194—195°. Resa 7 g pari al 76% della resa teorica. (Analisi vedi tabella.)

Esempio di condensazione estere-amina:

Prodotto XV: d,l-1-p-Nitrofenil-2-tricloroacetamido-1,3-propandiolo. 2,12 g di amina vengono mescolati in un piccolo matraccio con 5 cm³ di estere etilico dell'acido tricloroacetico. Si scalda per un'ora leggermente su b.m. e si lascia riposare per una settimana. Si aggiungono quindi alla soluzione alcune goccie di acqua. Per aggiunta di etere di petrolio si ottiene una separazione della soluzione in due strati. Per sfregamento si ottiene il cristallo che, raffreddando la soluzione, aumenta sensibilmente. Si raccoglie su filtro e si pesa. Resa 2,1 g pari al 60% della resa teorica. La sostanza si presenta sotto forma di grossi cristalli giallognoli con P.F. 145°. Dopo alcune ricristallizzazioni da etanolo-acqua si ottiene un prodotto purissimo a P.F. 147—148°. (Letteratura: 6) 148—150°, 7) 148—149°.) Analisi vedi tabella.

RIASSUNTO.

Sono stati sintetizzati alcuni derivati dell'estere etilico della fenilserina, del fenilserinolo e del p-nitrofenilserinolo mediante condensazione delle rispettive amine con cloruri di acidi aromatici ed eterociclici e con esteri di acidi alifatici.

Politecnico Federale Zurigo, Istituto di Farmacia.

---

30. Über lokalanästhetisch wirksame Substitutionsderivate des Diäthylamino-acyl-anilids

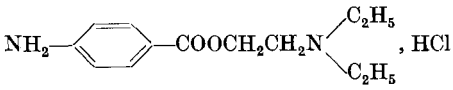
von **J. Büchi, G. Lauener, L. Ragaz, H. Böniger** und **R. Lieberherr.**

(20. XII. 50.)

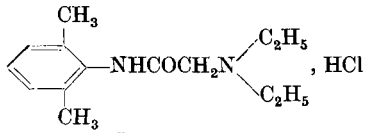
A. Einleitung.

Neben der Suche nach neuen und besseren Lokalanästhetika mit geringerer Toxizität geht die Erforschung der Zusammenhänge zwischen chemischer Konstitution und Wirkung einher. Während man erst wenige, eng begrenzte Regeln für diese Zusammenhänge kennt, ist man über die Zusammenhänge zwischen chemischer Konstitution und Toxizität noch schlechter orientiert. Da auch die Heranziehung von physikalisch-chemischen Eigenschaften nicht zu befriedigenden Erkenntnissen geführt hat, ist man immer noch auf die genaue pharmakologische Untersuchung einer grossen Zahl von chemischen Homologen angewiesen.

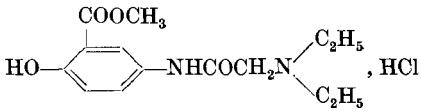
Bis vor kurzem galt das von *Einhorn*[1]) schon im Jahre 1905 entdeckte Novocain (I) als das klinisch am meisten verwendete Lokalanästhetikum, denn es besitzt bei guter Wirkung eine geringe Toxizität. Mit dem Xylocain[2]) (II) ist nun aber ein Präparat mit erhöhter Wirkung bei etwa gleicher Toxizität in den Arzneischatz eingeführt worden. Chemisch gehört das Xylocain zu den kernsubstituierten Diäthylamino-acyl-aniliden. Zur gleichen Gruppe gehört auch das schon seit langem bekannte Nirvanin[3]) (III). Ausgangspunkt für unsere Suche nach neuen, lokalanästhetisch wirksamen Stoffen war die Beobachtung, dass dem Phenacetin (IV) ausser seiner antipyretischen und antineuralgischen Wirkung ein schwaches, aber deutlich ausgeprägtes Anästhesierungsvermögen zukommt.



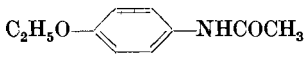
Novocain (I)



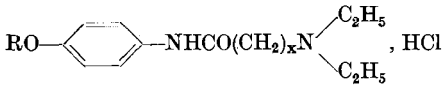
Xylocain (II)



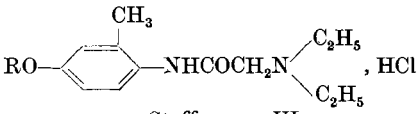
Nirvanin (III)



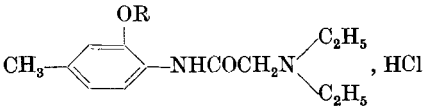
Phenacetin (IV)



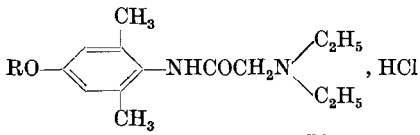
Stoffgruppe V



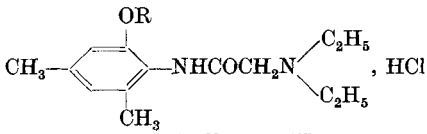
Stoffgruppe VI



Stoffgruppe VIII



Stoffgruppe VII



Stoffgruppe IX

Durch Einführung einer basischen Gruppe in den Acylrest des Phenacetins gelangten wir zu wirksamen Diäthylamino-acyl-p-alkoxyaniliden (Stoffgruppe V). Durch Veränderung der in p-Stellung stehenden Äthergruppe vom Methyl- bis zum Butyl- und vom Isopropyl-

[1]) *Einhorn*, A. **371**, 131 (1909).
[2]) *Erdmann & Löfgren;* Svensk Kemisk Tidskrift **49**, 163 (1937).
[3]) *Einhorn*, A. **311**, 154 (1900).

bis zum Isoamyläther konnte in Übereinstimmung mit Beobachtungen in andern Stoffklassen eine starke Erhöhung der lokalanästhetischen Wirkung mit zunehmender Grösse des Ätherrestes beobachtet werden. Um den Einfluss der beiden, dem kernständigen Stickstoffatom benachbarten Methylgruppen des Xylocains auf die lokalanästhetische Wirkung auch in unserer neuen Stoffgruppe V näher zu studieren, führten wir vorerst eine Methylgruppe in den Phenylkern ein (Stoffgruppe VI). Auch in dieser neuen Stoffgruppe VI veränderten wir den Ätherrest in analoger Weise, wobei wiederum derselbe Einfluss auf die lokalanästhetische Wirkung beobachtet wurde. Überraschenderweise war aber die Grössenordnung der Wirkungen dieser Stoffgruppe durch die Einführung einer Methylgruppe in den Phenylkern stark reduziert worden. Bei der Einführung von zwei Methylgruppen in Nachbarstellung zum kernständigen Stickstoffatom der Stoffgruppe V wurde dagegen die Wirkung so stark erhöht, dass die einzige hergestellte Verbindung dieser neuen Stoffgruppe VII, nämlich das p-Butoxy-Derivat des Xylocains bedeutend stärker wirksam ist als das Xylocain selbst. Durch Vertauschen der p-ständigen Äthergruppe mit einer der kernständigen Methylgruppen wurden die beiden Stoffgruppen VIII und IX erhalten. Die Wirkung dieser Verbindungen war nicht wesentlich anders als die der isomeren Substanzen.

B. Synthese der Derivate des Diäthylamino-acyl-anilids.

Zur Herstellung unserer neuen Derivate verwendeten wir zwei prinzipiell verschiedene Wege. Nach einem ersten Verfahren, ausgehend vom p-Aminophenol, wurden die Diäthylaminoacyl-p-alkoxyanilide (Stoffgruppe V) hergestellt: Die Aminogruppe des p-Aminophenols wurde vorerst durch Acetylierung geschützt (*Fourneau*[1])) und hierauf die phenolische OH-Gruppe in das Natriumsalz übergeführt. Die Verätherung gelingt durch mehrstündiges Kochen dieses Natriumsalzes mit Alkylhalogenid auf dem Wasserbad. Der p-Acetylamino-phenol-allyläther wurde in Abweichung von obigem Verfahren nach *Claisen*[2]) hergestellt, indem die freie Phenol-Verbindung in Gegenwart von Kaliumcarbonat in Aceton mit dem Allylhalogenid umgesetzt werden konnte. Hierauf desacetylierten wir die Aminogruppe und substituierten sie mit Chloressigsäurechlorid bzw. mit β-Brompropionsäurechlorid in Aceton in Gegenwart von wasserfreier Soda als Säurebinder. Durch Umsetzung der entstandenen ω-Halogeno-acyl-p-alkoxy-anilide mit Diäthylamin gelangten wir zu den Endprodukten der Stoffgruppe V, die in Form ihrer Hydrochloride zur pharmakologischen Prüfung gelangten.

---

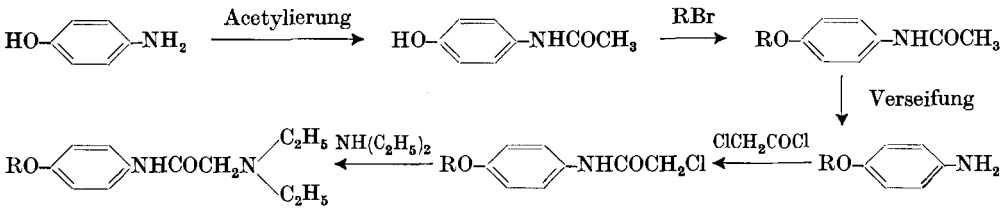
[1]) *Fourneau*, Heilmittel der organ. Chemie und ihre Herstellung, F. Viehweg, Braunschweig 1927, S. 237.

[2]) *Claisen*, A. **418**, 106 (1918).

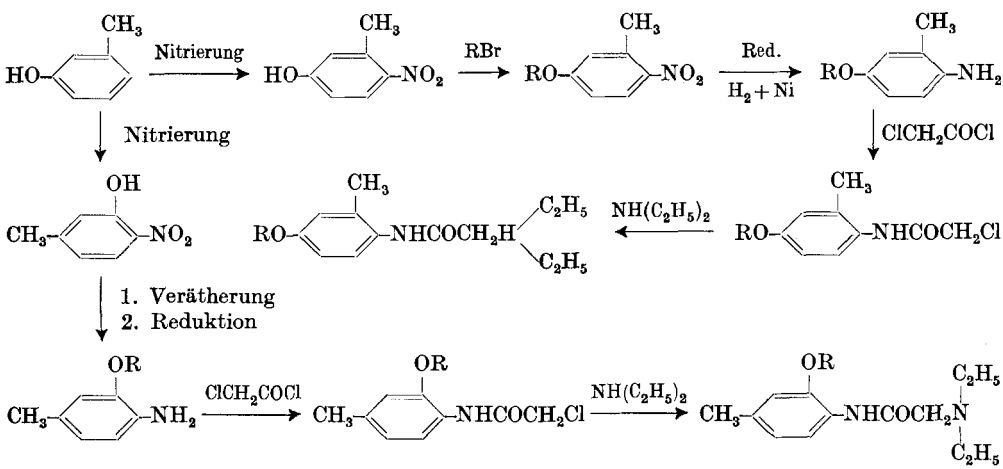
Nach dem zweiten Verfahren stellten wir die Verbindungen der übrigen Stoffgruppen VI bis IX her. m-Kresol bzw. symmetrisches 3,5-Xylen-l-ol wurde vorerst nitriert und das gewünschte Isomere durch Wasserdampf-Destillation von der unerwünschten Nitro-Verbindung getrennt. Hierauf führten wir das Phenol ins Kaliumsalz über, das sich in sehr guter Ausbeute durch Umsetzung mit Alkylbromiden im Bombenrohr veräthern liess. Durch anschliessende Reduktion der Nitrogruppe mit Wasserstoff und *Raney*-Nickel gelangten wir zum 2-Methyl-4-alkoxy-anilin bzw. zum 2,6-Dimethyl-4-alkoxy-anilin. Die beiden nächsten Stufen verliefen genau gleich wie beim ersten Verfahren, indem die Aminogruppe vorerst durch Chloressigsäurechlorid acetyliert und hierauf das Chlor durch die Diäthylamino-Gruppe ersetzt wurde. Sämtliche Endprodukte gelangten in Form ihrer gut kristallisierenden Hydrochloride zur pharmakologischen Untersuchung.

Reaktionsschema.

1. Verfahren:



2. Verfahren:



Experimenteller Teil.

Die Schmelzpunkte sind im Block bestimmt und korrigiert. Die Mikroanalysen wurden von Fräulein *Aebi* im Organisch-technischen Mikrolaboratorium und von Herrn *Manser* im Organisch-analytischen Mikrolaboratorium der ETH, Zürich, ausgeführt.

I. Herstellung
der Diäthylaminoacyl-p-alkoxyanilide nach dem 1. Verfahren[1]) (Stoffgruppe V).

p-Acetamino-phenol-isopropyläther. Durch Auflösen von 151 g p-Acetamino-phenol in einer Lösung von 27,6 g metallischem Natrium in 550 g absolutem Alkohol stellten wir das Natriumsalz des Phenols her. Nach Zugabe von 154 g frisch destilliertem Isopropylbromid liessen wir die Mischung vorerst während 1½ Stunden bei 40° stehen und kochten hierauf während 5 Stunden auf dem Wasserbad. Das ausgeschiedene Natriumbromid wurde heiss abgenutscht, mehrmals mit Alkohol gewaschen und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Nach mehrmaliger Umkristallisation des Rückstandes aus verdünntem Alkohol erhielten wir farblose Kristallblättchen. Smp. 131°. Ausbeute = 82%.

p-Aminophenol-isopropyläther. 150 g p-Acetaminophenol-isopropyläther kochten wir zur Verseifung in 750 cm³ 25-proz. Schwefelsäure während einer Stunde. Nach dieser Zeit war eine klare Lösung entstanden, aus der sich beim Erkalten das violette, kristalline Sulfat der freien Aminoverbindung ausschied. Zur Freisetzung der Base lösten wir das rohe Sulfat in 500 cm³ heissem Wasser und fügten konz. Natronlauge bis zur alkalischen Reaktion hinzu. Die als dunkelbraunes Öl ausgeschiedene Base wurde nach dem Erkalten mit Äther erschöpfend ausgeäthert, die Ätherlösung über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das zurückbleibende dunkelrote Öl destillierten wir im Vakuum. $Kp_{19\,mm}$ 136°. Ausbeute 72%. Eine kleine Menge des bei der Verseifung erhaltenen kristallinen Sulfats kristallisierten wir dreimal aus 20-proz. Schwefelsäure um und trockneten die mit wenig Wasser gewaschenen blätterigen Kristalle im Hochvakuum bei 65°. Smp. 244° unter Zersetzung.

20,94 mg Subst. gaben 41,37 mg CO_2 und 13,13 mg H_2O
$C_9H_{13}ON,{}^1/_2H_2SO_4$ Ber. C 53,98 H 7,05% Gef. C 53,92 H 7,02%

p-Chloracetylamino-phenol-isopropyläther. 15 g p-Aminophenol-isopropyläther wurden in 60 g wasserfreiem Aceton gelöst, mit 20 g calzinierter Soda versetzt und mit 20 g Chloracetylchlorid zur Reaktion gebracht. Das Reaktionsgemisch erwärmte sich und schäumte infolge starker CO_2-Entwicklung. Nach Beendigung der CO_2-Entwicklung gossen wir das Reaktionsgemisch in 100 cm³ 2-n. Salzsäure, wobei die Chloracetyl-Verbindung sofort auskristallisierte. Zur Vervollständigung der Kristallisation liessen wir das Gemisch einige Tage im Kühlschrank stehen und erhielten so 19,5 g Rohsubstanz. (Ausbeute 86%.) Zur Reinigung wurde es zweimal aus 50-proz. Alkohol umkristallisiert. Farblose Kristallblättchen. Smp. 114,5°.

21,48 mg Subst. gaben 45,71 mg CO_2 und 12,05 mg H_2O
20,22 mg Subst. gaben 1,13 cm³ N_2 (22°, 728 mm)
Ber. C 58,02 H 6,20 N 6,15% Gef. C 58,07 H 6,28 N 6,19%

p-Diäthylaminoacetylamino-phenol-isopropyläther. 11,4 g p-Chloracetylamino-phenol-isopropyläther wurden in 30 cm³ Methanol gelöst, mit 20 g Diäthylamin versetzt, 4 Stunden auf dem Wasserbad gekocht und schliesslich noch 12 Stunden stehengelassen. Dann wurde das überschüssige Diäthylamin am Vakuum verdampft und das zurückbleibende dunkelrote Öl in eiskaltem Wasser gelöst. Diese Lösung überschichteten wir in einem Scheidetrichter mit Äther und setzten die Base unter Eiszusatz durch Natronlauge frei. Die Base wurde erschöpfend ausgeäthert usw. Das zurückbleibende Öl lieferte durch Hochvakuumdestillation 9 g eines farblosen Öls, $Kp_{3,5\,mm}$ 193—194°; Ausbeute 68%. Das Öl erstarrte nach längerem Stehen zu Kristallen; Smp. 37°.

Hydrochlorid: Die gut gekühlte Lösung der Base in absolutem Äther lieferte mit trockenem Salzsäure-Gas einen weissen, amorphen Niederschlag, der unter peinlichem

[1]) Ausführliche Beschreibung der Versuche siehe *H. Böniger*, „Synthese und physikalisch-chemische Untersuchungen einiger lokalanästhetisch wirksamer p-Diäthylaminoacylamino-phenol-alkyläther", Dissertation ETH., Zürich 1950.

Ausschluss von Feuchtigkeit aus absolutem Alkohol-Äther kristallisierte. Farblose Nädelchen; Smp. 168°.

20,90 mg Subst. gaben 45,86 mg CO_2 und 15,53 mg H_2O

$C_{15}H_{24}O_2N_2,HCl$ Ber. C 59,89 H 8,38% Gef. C 59,88 H 8,31%

p-(β-Chlorpropionylamino)-phenol-isopropyläther. 10 g p-Amino-phenol-isopropyläther wurden in 40 cm³ wasserfreiem Aceton in Gegenwart von 15 g kalzinierter Soda mit 10 g β-Chlorpropionsäurechlorid umgesetzt. Die dabei entstandene dunkelrote Kristallmasse wurde zweimal aus verdünntem Alkohol umkristallisiert. Erhalten: 13,5 g Kristallnadeln; Smp. 121°. Ausbeute 84%.

19,90 mg Subst. gaben 43,46 mg CO_2 und 11,78 mg H_2O

$C_{12}H_{16}O_2NCl$ Ber. C 59,62 H 6,67% Gef. C 59,60 H 6,62%

p-(β-Diäthylaminopropionylamino)-phenol-isopropyläther. Durch Umsetzung von 12,1 g p-(β-Chlorpropionylamino)-phenol-isopropyläther mit 20 g Diäthylamin in methanolischer Lösung auf dem Wasserbad wurde analog wie beim p-(Diäthylamino-acetylamino)-phenol-isopropyläther ein Öl erhalten, das sich bei der Hochvakuumdestillation zum grössten Teil zersetzte. Alle übrigen Glieder dieser homologen Reihe wurden daher ohne Destillation in die Hydrochloride übergeführt. Erhalten: 13 g eines hellbraunen Öls (Ausbeute 93%).

Hydrochlorid: Es konnte wie bereits beschrieben leicht kristallin erhalten werden. Smp. 126°.

20,40 mg Subst. gaben 45,65 mg CO_2 und 15,84 mg H_2O

$C_{16}H_{26}O_2N_2,HCl$ Ber. C 61,03 H 8,64% Gef. C 61,07 H 8,69%

p-Acryloylamino-phenol-propyläther. Bei der Hochvakuumdestillation des p-(β-Diäthylamino-propionylamino)-phenol-propyläthers entstand ein in Salzsäure unlösliches Zersetzungsprodukt, das durch mehrmalige Umkristallisation aus verdünntem

Tabelle 1.

Eigenschaften der p-(ω-Halogenoacyl-amino)-phenol-alkyläther.

RO–⟨⟩–NHCO$(CH_2)_n$-Halogen				Mikroanalysen						Ausbeute in %
Äther-Rest R	n	Halogen	Smp.	% C Ber.	% C Gef.	% H Ber.	% H Gef.	% N Ber.	% N Gef.	
$-CH_3$	1	Cl	119,5°							74
$-C_2H_5$	1	Cl	145°							63
$-C_3H_7$-n	1	Cl	165°	58,02	58,01	6,20	6,07			86
$-C_4H_9$-n	1	Cl	132,5°	59,62	59,69	6,67	6,74			78
$-C_3H_7$-iso	1	Cl	114,5°	58,02	58,07	6,20	6,28	6,15	6,19	86
$-C_4H_9$-iso	1	Cl	125,5°	59,62	59,67	6,67	6,65			65
$-C_5H_{11}$-iso	1	Cl	101°	61,05	61,11	7,09	7,22			90
$-C_3H_5$ (Allyl)	1	Cl	137,5°	58,54	58,50	5,36	5,46	6,12	6,18	75
$-CH_3$	2	Cl	123,5°							75
$-C_2H_5$	2	Cl	127,5°							79
$-C_3H_7$-n	2	Br	115,5°	50,36	50,41	5,64	5,73			96
$-C_4H_9$-n	2	Br	110°	52,01	52,91	6,04	6,34			93
$-C_3H_7$-iso	2	Cl	121°	59,62	59,60	6,67	6,62			84
$-C_4H_9$-iso	2	Cl	115°	61,05	61,24	7,09	6,95			97
$-C_5H_{11}$-iso	2	Cl	92,5°	62,33	62,38	7,47	7,44			97
$-C_3H_5$ (Allyl)	2	Cl	108,5°	60,13	60,11	5,89	5,74			66

Alkohol gereinigt werden konnte. Wie zu erwarten war durch Abspaltung von Diäthylamin eine Doppelbindung im Propionsäure-Rest unter Bildung von p-(Acryloyl-amino)-phenol-propyläther entstanden. Farblose Kristallblättchen; Smp. 134°.

19,52 mg Subst. gaben 50,23 mg CO_2 und 12,98 mg H_2O

$C_{12}H_{15}O_2N$ Ber. C 70,22 H 7,37% Gef. C 70,22 H 7,44%

Wir stellten nach obigen Vorschriften noch 14 weitere p-(Diäthylaminoacyl-amino)-phenol-alkyläther her. Eigenschaften, Analysenresultate und Ausbeuten der Zwischen- und Endprodukte siehe Tabellen 1 und 2.

Tabelle 2.

Eigenschaften der p-(Diäthylamino-acylamino)-phenol-alkyl-äther.

$RO-C_6H_4-NHCO(CH_2)_nN(C_2H_5)_2$				Mikroanalysen der Hydrochloride				Ausbeute in %
Äther-Rest R	n	$Kp_{x\,mm}$ freie Base	Smp. Hydrochlorid	% C Ber.	% C Gef.	% H Ber.	% H Gef.	
$-CH_3$	1	4,5 mm 191–192°	193°					85
$-C_2H_5$	1	10 mm 220°	155°					82
$-C_3H_7$-n	1	1,3 mm 190°	135°	59,89	59,83	8,38	8,39	72
$-C_4H_9$-n	1	0,5 mm 186°	153°	61,03	60,98	8,64	8,57	83
$-C_3H_7$-iso	1	3,5 mm 194°	168°	59,89	59,88	8,38	8,31	68
$-C_4H_9$-iso	1	4,2 mm 213°	137°	61,03	60,97	8,64	8,73	75,5
$-C_5H_{11}$-iso	1	0,5 mm 190–195°	140°	62,08	62,02	8,89	8,78	75
$-C_3H_5$ (Allyl)	1	3,0 mm 209°	100°	60,29	59,69	7,76	7,65	61
$-CH_3$	2	zersetzliches Öl	127°					85
$-C_2H_5$	2	F: 42°	120°					94
$-C_3H_7$-n	2	F: 47°	113°	61,03	61,18	8,64	8,68	36
$-C_4H_9$-n	2	zersetzliches Öl	112°	62,08	62,14	8,89	8,87	80
$-C_3H_7$-iso	2	zersetzliches Öl	126°	61,03	61,07	8,64	8,69	93
$-C_4H_9$-iso	2	zersetzliches Öl	139°	62,08	62,02	8,89	8,78	91
$-C_5H_{11}$-iso	2	zersetzliches Öl	94°	63,05	63,02	9,11	9,10	85
$-C_3H_5$ (Allyl)	2	F: 37°	90°	61,43	61,37	8,05	8,06	86

II. Herstellung der p-(Diäthylaminoacetyl-amino)-toluol-alkyläther nach dem 2. Verfahren[1]) (Stoffgruppen VI).

3-Oxy-6-nitro-toluol. Frisch destilliertes m-Kresol wurde nach den Methoden von *Kothinsky*[2]) und von *Städel*[3]) bei −8° in Eisessiglösung mit rauchender Salpetersäure nitriert. Zur Trennung der Isomeren unterwarfen wir das in Wasser gegossene Reaktionsprodukt der Wasserdampfdestillation. 3-Oxy-4-nitro-toluol ging dabei mit dem Wasserdampf über, während das gewünschte 3-Oxy-6-nitro-toluol nach dem Erkalten als dunkelbraune Kristallmasse im Destillationskolben zurückblieb. Zur Reinigung wurde es mehrmals aus Benzol umkristallisiert. Gelbe Kristallnadeln; Smp. 129°. Ausbeute 45%.

---

[1]) Hergestellt von *R. Lieberherr.*

[2]) *Kothinsky*, B. **42**, 3098 (1909).

[3]) *Städel*, A. **217**, 51 (1883); **259**, 210 (1890).

Kaliumsalz des 3-Oxy-6-nitro-toluols. 35 g 3-Oxy-6-nitro-toluol gaben wir zu einer Lösung von 13,5 g KOH-Pillen in 100 cm^3 absolutem Alkohol. Das Gemisch wurde am Rückfluss während 30 Minuten gekocht, wobei das Nitroprodukt mit roter Farbe in Lösung ging. Hierauf engten wir auf ein kleines Volumen ein und fällten durch Zusatz von 300 cm^3 absolutem Äther das Kaliumsalz in Form von orange-gelben Kristallblättchen aus. Ausbeute 93%.

Verätherung zum 3-n-Propoxy-6-nitro-toluol. 12 g des Kaliumsalzes des 3-Oxy-6-nitro-toluols werden mit 15 g wasserfreiem Alkohol und 9 g n-Propylbromid im Bombenrohr 24 Stunden auf 150° erhitzt. Das Reaktionsgemisch ätherten wir aus und destillierten das nach Verdampfen der Ätherlösung erhaltene Öl am Vakuum. $Kp_{16\,mm}$ 159—160°. Ausbeute 80%.

4,510 mg Subst. gaben 0,300 cm^3 N_2 (20°, 721 mm)

Ber. N 7,18% Gef. N 7,35%

Reduktion zum 3-n-Propoxy-6-amino-toluol. 9 g 3-n-Propoxy-6-nitro-toluol in 200 cm^3 Alkohol wurden mit Wasserstoff unter Anwesenheit von 10 g aktiviertem *Raney*-Nickel reduziert. Um ein möglichst aktives *Raney*-Nickel zu erhalten, hatten wir vorher 12 g *Raney*-Legierung mit 400 cm^3 2-n-Natronlauge übergossen und das stark schäumende Gemisch 30 Minuten auf 50° erwärmt. Der dabei erhaltene schwarze Nickel-Niederschlag wurde durch Dekantieren von der überstehenden Lösung getrennt und durch mehrmaliges Dekantieren mit Wasser und zuletzt mit Alkohol gewaschen. Der so aktivierte Katalysator konnte nun mit Alkohol in das Hydriergefäss zur Lösung der Nitroverbindung gespült werden. Die Wasserstoffaufnahme betrug 97% der theoretischen Menge, was auch bei der Reduktion aller übrigen Nitrokörper der Fall war. Nach Beendigung der Wasserstoffaufnahme filtrierten wir vom Katalysator ab, destillierten den Alkohol im Vakuum ab und nahmen den Rückstand in Äther auf. Das Amin konnte mit verdünnter Salzsäure von nicht umgesetzter Nitro-Verbindung getrennt werden. Aus der salzsauren Lösung wurde das Amin mit Soda ausgefällt und mit Äther extrahiert. Nach Verdampfen der mit Pottasche getrockneten Ätherlösung blieb ein rötliches Öl zurück, das im Vakuum destilliert wurde. $Kp_{15\,mm}$ 143—145°. Ausbeute 81%.

3,838 mg Subst. gaben 10,230 mg CO_2 und 3,134 mg H_2O

$C_{10}H_{15}ON$ Ber. C 72,68 H 9,15% Gef. C 72,74 H 9,14%

3-n-Propoxy-6-(chloracetyl-amino)-toluol. 3,5 g des obigen Amins lösten wir in 50 cm^3 wasserfreiem Aceton, setzten 1,12 g kalzinierte Soda zu und liessen unter Kühlung 2,4 g Chloracetylchlorid zufliessen. Die Reaktion trat sofort unter heftiger CO_2-Entwicklung ein. Zur Vervollständigung der Umsetzung wurde 2 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach dem Verdampfen des Acetons wurde das Reaktionsprodukt aus Alkohol-Wasser in weissen Nadeln erhalten. Smp. 122—123°. Ausbeute 72%.

21,67 mg Subst. gaben 47,28 mg CO_2 und 12,70 mg H_2O

$C_{12}H_{16}O_2NCl$ Ber. C 59,63 H 6,67% Gef. C 59,54 H 6,56%

3-n-Propoxy-6-(diäthylaminoacetyl-amino)-toluol-hydrochlorid. 2,4 g 3-n-Propoxy-6-(chloracetyl-amino)-toluol kochten wir 3 Stunden am Rückfluss mit 20 cm^3 wasserfreiem Diäthylamin. Das Reaktionsprodukt wurde dann in verdünnter Salzsäure aufgenommen, zur Entfernung von Verunreinigungen ausgeäthert und die Base durch Zusatz von Soda ausgefällt. Diese ätherten wir aus und destillierten sie im Hochvakuum. $Kp_{0,05\,mm}$ 143—144°. Ausbeute 89%.

Hydrochlorid: Aus der ätherischen Lösung der Base nach der üblichen Methode mit Hilfe von trockenem Salzsäure-Gas das Hydrochlorid ausgefällt und aus Alkohol-Äther umkristallisiert; weisse Kristallnadeln. Smp. 121—122°.

16,41 mg Subst. gaben 36,77 mg CO_2 und 12,61 mg H_2O

$C_{16}H_{26}O_2N_2,HCl$ Ber. C 61,04 H 8,64% Gef. C 61,15 H 8,60%

Nach den gleichen Verfahren stellten wir die Verbindungen der Stoffgruppen VI, VII, VIII und IX her. Die Eigenschaften, Analysenresultate und Ausbeuten der Zwischen- und Endprodukte sind in den Tabellen 3, 4 und 5 zusammengestellt.

Tabelle 3.

Eigenschaften der Alkoxy-amino-toluole und der Alkoxy-amino-xylole.

R_1	R_1	R_3	$Kp_{x\,mm}$ freie Base	Smp. Hydrochlorid	Mikroanalysen der Basen % C Ber.	% C Gef.	% H Ber.	% H Gef.	% N Ber.	% N Gef.	Ausbeute in %
$-OC_2H_5$	$-CH_3$	H	22 mm 133°	204–206°					9,26	9,42	74
$-OC_3H_7$-n	$-CH_3$	H	15 mm 145°	180–182°	72,68	72,74	9,15	9,14			81
$-OC_4H_9$-n	$-CH_3$	H	15 mm 152°	174–176°	73,70	73,96	9,56	9,65			82
$-OC_5H_{11}$-n	$-CH_3$	H	16 mm 163°	199–201°	74,56	74,59	9,90	9,77			75
$-CH_3$	$-OC_5H_{11}$-n	H	14 mm 148°	205–206°	74,56	74,74	9,90	9,93			89
$-OC_4H_9$-n	$-CH_3$	$-CH_3$	0,01 mm 89°		74,60	74,44	9,91	9,33			77
$-CH_3$	$-OC_4H_9$-n	$-CH_3$	0,01 mm 74°								87

Tabelle 4.

Eigenschaften der Chloracetylamino-toluol-alkyläther und der Chloracetylamino-xylol-alkyläther.

R_1	R_2	R_3	Smp.	Mikroanalysen % C Ber.	% C Gef.	% H Ber.	% H Gef.	% N Ber.	% N Gef.	Ausbeute in %
$-OC_2H_5$	$-CH_3$	H	125–127°	58,04	58,12	6,20	6,20			72
$-OC_3H_7$-n	$-CH_3$	H	136–137°	59,63	59,54	6,67	6,56			72
$-OC_4H_9$-n	$-CH_3$	H	102–103°					5,47	5,34	76
$-OC_5H_{11}$-n	$-CH_3$	H	99–101°					5,19	5,38	80
$-CH_3$	$-OC_5H_{11}$-n	H	50–51°							77
$-OC_4H_9$-n	$-CH_3$	$-CH_3$	120–121°	62,33	62,44	7,47	7,60			72
$-CH_3$	$-OC_4H_9$-n	$-CH_3$	158–160°	62,33	62,61	7,47	7,62			70

Tabelle 5.

Eigenschaften der (Diäthylamino-acetylamino)-toluol-alkyläther und der (Diäthylamino-acetylamino)-xylol-alkyläther.

R_1–$C_6H_3(R_2)(R_3)$–$NHCOCH_2N(C_2H_5)_2$, HCl					Mikroanalysen der Hydrochloride				Ausbeuten in %
R_1	R_2	R_3	$Kp_{x\,mm}$ freie Base	Smp. Hydrochlorid	% C Ber.	% C Gef.	% H Ber.	% H Gef.	
$-OC_2H_5$	$-CH_3$	H	0,05 mm 147°	124–125°	59,89	60,04	8,37	8,49	70
$-OC_3H_7$-n	$-CH_3$	H	0,05 mm 144°	121–123°	61,04	61,15	8,64	8,60	89
$-OC_4H_9$-n	$-CH_3$	H	0,05 mm 159°	116–117°	62,10	61,79	8,89	8,94	72
$-OC_5H_{11}$-n	$-CH_3$	H	0,05 mm 185°	124–125°	63,04	63,12	9,11	9,08	74
$-CH_3$	$-OC_5H_{11}$-n	H	0,05 mm 178°	135–136°	63,04	63,09	9,11	9,05	76
$-OC_4H_9$-n	$-CH_3$	$-CH_3$	0,1 mm 158°	76–78°	63,04	63,04	9,11	9,19	84
$-CH_3$	$-OC_4H_9$-n	$-CH_3$	0,1 mm 148°	119–121°	70,55	70,87	9,87	10 19[1])	75

C. Ergebnis der pharmakologischen Prüfungen.

Für die in dieser Arbeit hergestellten Lokalanästhetika wurden durch die Wissenschaftliche Forschungsabteilung der Dr. *A. Wander A.G.* in Bern folgende pharmakologische Eigenschaften bestimmt:

1. Die Oberflächenanästhesie an der Kaninchen-Cornea nach *Régnier*[2]) (Cocain als Standard).

2. Die Infiltrationsanästhesie mit der Meerschweinchen-Quaddelmethode nach *Bülbrig*[3]) (Novocain als Standard).

Das Verhältnis der Konzentrationen gleicher Wirkung wurde als „Anästhetischer Index" in der folgenden Tabelle aufgeführt, wobei die Oberflächenanästhesie auf Cocain = 1 und die Infiltrationsanästhesie auf Novocain = 1 bezogen wurde.

3. Die Gewebsreizung, die durch Einträufeln der Stofflösung ins Kaninchenauge oder durch intrakutane Injektion am Meerschweinchen ermittelt wurde. In der folgenden Tabelle 6 sind die Gewebsreizungen als relative Werte aufgeführt: (+) = schwache, + = mässige, + + = starke und + + + = sehr starke Gewebsreizungen.

Die lokalanästhetische Oberflächen-Wirkung steigt bei den Verbindungen der Stoffgruppe V mit der Grösse des Äther-Restes an, während die Infiltrationswirkung ganz unregelmässig verläuft. Die Vergrösserung des Acyl-Restes (Stoffgruppe Va) bewirkt interessanterweise eine Verminderung der Oberflächenwirkung, während die Infiltrationswirkung gleich bleibt. Die Einführung einer Methylgruppe in den Phenylkern in Nachbarstellung zum kernständigen Stickstoffatom erniedrigt vor allem die Infiltrationswirkung sehr stark (Stoffgruppe VI und VIII). Innerhalb der homologen Reihe der Stoffgruppe VI konnte wiederum ein Ansteigen der Oberflächen-Wirkung mit zunehmender Grösse des Äther-Restes beobachtet werden, wobei das Wirkungsmaximum beim Butoxy-Derivat liegt. Die Infiltrations-Wirkung verläuft auch hier wieder ganz unregelmässig. Die Einführung von zwei Methylgruppen in den Phenylkern (Stoffgruppe VII) neben das kernständige Stickstoffatom, analog dem Xylocain, bewirkt eine starke Erhöhung der

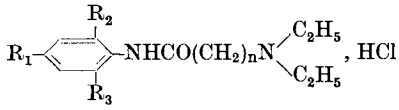
[1]) Diese Analysenwerte gelten für die freie Base.

[2]) *Régnier*, C. r. **177**, 558 (1923).

[3]) *Bülbrig*, J. Pharmacol. **85**, 78 (1945).

Tabelle 6.

Lokalanästhetische Wirksamkeiten der substituierten (Dialkylamin-acyl)-anilide.



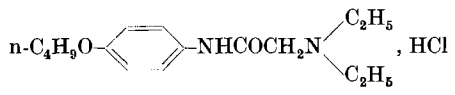
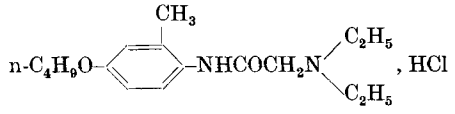
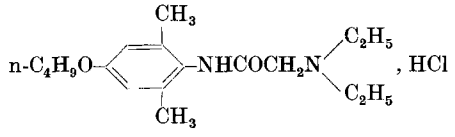
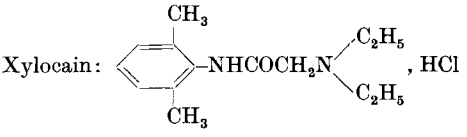
Art der Verbindungen	Art der Substituenten R_1	R_2	R_3	n	Anästhetischer Index: Oberfläche Cocain = 1	Infiltration Novocain = 1 2%	Gewebsreizung
Vergleichspräparate							
Cocain					1,0	—	—
Novocain					0,07	1,0	—
Percain					100	15,0	—
Xylocain					0,48	4,0	(+)
Intracain					0,48	14,0	+
p-(Diäthylaminoacetyl-amino-phenol-alkyläther-hydrochloride (Stoffgruppe V)	$-OCH_3$	H	H	1	0,10	1,0	+(+)
	$-OC_2H_5$	H	H	1	0,42	4,10	—
	$-OC_3H_7$-n	H	H	1	0,50	1,55	—
	$-OC_4H_9$-n	H	H	1	4,0	2,20	—
	$-OC_3H_7$-iso	H	H	1	0,5	2,5	(+)
	$-OC_4H_9$-iso	H	H	1	0,45	4,8	+(+)
	$-OC_5H_{11}$-iso	H	H	1	8,0	3,5	(+)
	$-OC_3H_5$(Allyl)	H	H	1	0,70	4,20	(+)
p-(β-Diäthylamino-propionyl-amino)-phenol-alkyläther-hydrochloride (Stoffgruppe Va)	$-OCH_3$	H	H	2	0,08	3,6	(+)
	$-OC_2H_5$	H	H	2	0,11	4,0	+
	$-OC_3H_7$-n	H	H	2	0	1,1	+
	$-OC_4H_9$-n	H	H	2	0,17	3,6	+
	$-OC_3H_7$-iso	H	H	2	0,05	2,2	+
	$-OC_4H_9$-iso	H	H	2	0,33	4,0	++
	$-OC_5H_{11}$-iso	H	H	2	0,6	4,0	++
	$-OC_3H_5$(Allyl)	H	H	2	0,05	1,6	+
(Diäthylaminoacetylamino)-toluol-alkyl-äther-hydrochloride (Stoffgruppen VI und VIII)	$-OC_2H_5$	$-CH_3$	H	1	0,12	0,60	+
	$-OC_3H_7$-n	$-CH_3$	H	1	0,4	0,65	(+)
	$-OC_4H_9$-n	$-CH_3$	H	1	0,65	0,42	+
	$-OC_5H_{11}$-n	$-CH_3$	H	1	0,42	0,70	+
	$-CH_3$	$-OC_5H_{11}$-n	H	1	0,12	0,70	+++
(Diäthylaminoacetylamino)-xylol-alkyl-äther-hydrochloride (Stoffgruppen VII und IX)	$-OC_4H_9$-n	$-CH_3$	$-CH_3$	1	8,6*)	—	—
	$-CH_3$	$-OC_4H_9$-n	$-CH_3$	1	—	0,85	—

*) Von Herrn Prof. Dr. *Söhring* am Pharmakologischen Institut der Universität Hamburg untersucht.

lokalanästhetischen Wirksamkeit, indem die Oberflächen-Wirkung bedeutend höher ist als die der analogen unsubstituierten Verbindung der Stoffgruppe V. In der Annahme, der Butyläther sei in der Stoffgruppe VII wie bei den vorangegangenen homologen Reihen der Stoffgruppen V und VI am stärksten wirksam, wurde von dieser Stoffgruppe VII nur das n-Butoxy-Derivat hergestellt. Um den Einfluss der Einführung von Methylgruppen in den Phenylkern des p-(Diäthylamino-acetyl-amino)-phenol-n-butyläthers auf die Wirkung zu zeigen, stellen wir die Wirksamkeiten der n-Butoxy-Derivate der Stoffgruppen V, VI und VII einander im folgenden gegenüber:

Tabelle 7.

Einfluss der Methylgruppen am Phenylkern des p-Diäthylaminoacetylaminophenol-n-butyläther-hydrochlorids auf die lokalanästhetische Wirkung.

Formelbild	Anästhetischer Index		Gewebsreizung
	Oberfläche Cocain = 1	Infiltration Novocain = 1	
	4,0	2,2	—
	0,65	0,42	+
	8,6	—	—
Xylocain: 	0,48	4,0	(+)

Über die Gewebsreizungen kann nur gesagt werden, dass die Isoäther stärker reizen als die normalen Äther-Verbindungen.

Zusammenfassung.

Es wurden verschiedene homologe Reihen von Xylocain-ähnlichen Lokalanästhetika hergestellt und auf ihre pharmakologischen Wirkungen untersucht. Die hier beschriebenen Diäthylamino-acylamino-phenol-alkyläther und Diäthylamino-acetylamino-toluol-alkyläther zeigen ähnliche Zusammenhänge zwischen Konstitution und Wirkung, wie sie schon bei andern Stoffgruppen beobachtet worden sind[1]). Es wurde zudem auf den eigenartigen Einfluss der Einführung von Me-

[1]) *Rohmann & Scheuerle*, Arch. Pharm. **274**, 110 (1936); *Büchi, Ragaz & Lieberherr*, Helv. **32**, 2310 (1949).

thylgruppen in den Phenolkern des p-(Diäthylaminoacetylamino)-phenol-alkyläthers aufmerksam gemacht. Dabei konnte beim Diäthylaminoacetylamino-xylol-alkyläther, d. h. der Kombination der Strukturen des Xylocains und des Phenacetins, eine stark erhöhte lokalanästhetische Wirksamkeit beobachtet werden.

Pharmazeutisches Institut
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich;
Wissenschaftliche Forschungsabteilung
der *Dr. A. Wander AG.*, Bern.

---

31. Dosage de produits d'hydrolyse enzymatique de l'amidon par fermentation.
Recherches sur l'amidon 49

par **Kurt H. Meyer** et **W. F. Gonon.**

(21 XII 50)

On sait que l'α-amylase dégrade l'amidon d'abord en dextrines de poids moléculaire élevé, qui à leur tour sont scindées en glucose, maltose et oligosaccharides non dégradables[1–7]).

Pour déterminer ces produits aux divers stades de la dégradation enzymatique, on utilise de préférence une méthode biochimique. *Somogyi*[4]), puis *Meyer & Bernfeld*[6]) ont réussi à fermenter sélectivement par la levure de boulangerie, le glucose en milieu alcalin, et le glucose + le maltose en milieu neutre. Depuis, nous n'avons plus réussi à obtenir des levures de boulangerie présentant ces mêmes propriétés. Il y avait toujours, quelles que fussent les conditions utilisées, attaque simultanée des dextrines. *Myrbäck*[8]) a observé ce même phénomène avec la levure de boulangerie suédoise qu'il a employée.

Pour pallier cet inconvénient, nous avons cherché d'autres levures possédant une fermentation spécifique. La détermination bio-

---

1) *E. Ohlsson*, Z. Physiol. Ch. **189**, 17 (1930); C. r. trav. lab. Carlsberg **16**, N° 7 (1926).

2) *C. S. Hanes*, Can. J. Res. **13** (B), 185 (1935).

3) *M. Samec & M. Blinz*, Koll. ch. Beih. **49**, 75 (1939).

4) *M. Somogyi*, J. Biol. Chem. **134**, 301 (1940).

5) *K. Myrbäck*, Bioch. Z. **307**, 132 (1941).

6) *K. H. Meyer & P. Bernfeld*, Helv. **24**, 359 E (1941).

7) *F. Smits van Waesberge*, thèse Delft 1941.

8) *K. Myrbäck*, Bioch. Z. **304**, 147 (1940); *K. Myrbäck & E. Leissner*, Arkiv Kem. Mineral. Geol. **17 A**, N° 18 (1943).