Ich möchte Herrn Prof. *L. Ruzicka* für die mir in seinem Institut gewährte Gastfreundschaft auch an dieser Stelle meinen herzlichsten Dank aussprechen. Herrn Dr. *Hs. H. Günthard* verdanke ich einige Hinweise bei der Aufnahme der ultraroten Spektren.

Zusammenfassung.

Es wurde die Anzahl der Normalfrequenzen für Triphenylmethan, Hexaphenyläthan und das freie Triphenylmethyl-Radikal für spezielle Lagen der Phenylkerne, bei ebenen und pyramidalen Formen berechnet und mit der Zahl der zwischen 650 und 3400 cm^{-1} gemessenen Infrarot-Absorptionsmaxima verglichen. Für das Triphenylmethyl-Radikal ergibt sich die ebene Form als wahrscheinlichste Struktur. Es wird abgeleitet, dass unter Raumisomeren diejenigen, welche die kleinste Zahl von infraroten und *Raman*-aktiven einerseits und andererseits die grösste Zahl an inaktiven Normalschwingungen besitzen, die energetisch ärmsten und somit die stabilsten sind.

Laboratorium für organische Chemie
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

---

122. Über lokalanästhetisch wirksame basische Ester und Amide verschiedener Alkoxy-amino-benzoesäuren

von **J. Büchi, Elisabeth Stünzi[1]), M. Flury[2]), R. Hirt, P. Labhart und L. Ragaz.**

(16. IV. 51.)

A. Einleitung.

Seit der Entdeckung des Novocains (I)[3]) sind viele Substitutionsprodukte der p-Aminobenzoesäureester auf ihre lokalanästhetische Wirksamkeit untersucht worden. Da das mässig wirksame Novocain einerseits zu den ungiftigsten Lokalanästhetika gehört, und andererseits das Percain (IV)[4]) das am stärksten wirksame, jedoch wesentlich giftigere Mittel ist, versuchten wir durch Einführung einer Butoxy-Gruppe in meta-Stellung des Novocain-Benzolkerns (VI) die Vorzüge der beiden Arzneimittel, d. h. starke Wirkung und geringe Toxizität zu vereinigen. *Wojahn*[5]) war bereits durch Ersatz der Säureamid-Brücke in der Percain-Molekel durch eine Ester-Funktion zu einer lokalanästhetisch wirksamen Verbindung gelangt (V). Das

---

[1]) *E. Stünzi*, Darstellung von p-Amino-m-alkoxybenzoesäure-Derivaten mit lokalanästhetischer Wirkung. Diss. ETH., Zürich 1950.

[2]) *M. Flury*, Die Synthese einiger tuberkulostatisch wirksamer Derivate der p-Aminosalicylsäure. Diss. ETH., Zürich (im Druck).

[3]) *Einhorn*, D. Med. Wschr. **31**, 1667 (1905).

[4]) *Miescher*, Helv. **15**, 163 (1932).

[5]) *Wojahn*, Arch. Pharm. **274**, 83 (1936).

Orthoform (II) und das Orthoform neu (III) sind von *Einhorn*[1]) in den Arzneischatz eingeführt worden, doch konnten sie sich infolge ihrer schlechten Wasserlöslichkeit nicht lange halten. Während die Verbindung VI vom Orthoform abgeleitet ist, gelangten wir durch Vertauschen der Amino- und der Butoxy-Gruppe ausserdem zu der vom Orthoform neu abgeleiteten Verbindung VII. Durch Verschieben der Butoxy-Gruppe in ortho-Stellung unter Belassung der para-ständigen Aminogruppe erhielten wir endlich die Verbindung VIII, die sich von der tuberkulostatisch wirksamen p-Amino-salicylsäure (IX)[2]) ableiten lässt.

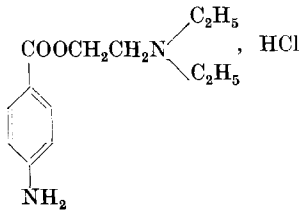
Verschiedene Autoren[3])[4])[5])[6]) haben schon auf den eigentümlichen Einfluss der Grösse von Alkoxy-Gruppen auf die lokalanästhetische Wirkung hingewiesen. Es zeigte sich bei fast allen Stoffklassen, dass bei der Verlängerung der Alkyl-Reste vom Methyl- bis zum Butyl-Rest eine Steigerung der Wirkung eintritt, während eine weitere Vergrösserung über den Butyl-Rest hinaus die Wirkung wieder allmählich absinken lässt. Beim Ersatz der Butoxy-Gruppe der Verbindung VI durch verschiedene aliphatische Äther-Reste (Stoffgruppe X) konnten wir diese Beobachtung bestätigen. Das Methoxy-Derivat dieser Stoffgruppe X ist bereits früher von *Schering-Kahlbaum*[7]) geschützt worden, während das entsprechende n-Butoxy-Derivat erst kürzlich von uns unter Patentschutz[8]) gestellt wurde.

Die basische Alkohol-Komponente dieser Ester übt ebenfalls einen starken Einfluss auf die Wirkungsstärke der Lokalanästhetika aus, sei es ein Ersatz der Diäthylamino-Gruppe durch einen Piperidino- oder Pipecolino-Rest (Methycain)[9]) oder die Verlängerung oder Verzweigung der alkoholischen Alkylkette [Stovain[10]), Larocain[11]), Panthesin[12])]. Im gleichen Sinne veränderten wir die basische Alkohol-Komponente in der Verbindung VI und untersuchten die entstandenen Derivate der neuen Stoffgruppe XI auf ihre lokalanästhetische Wirkung. Dabei liessen wir die Äther-Gruppe konstant, indem wir immer die in der vorangegangenen Stoffgruppe X am stärksten wirksamen Butyläther-Derivate herstellten und überprüften.

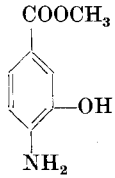
---

[1]) *Einhorn*, Münchn. Med. Wschr. **34**, 931 (1897).
[2]) *Lehmann*, Lancet **250**, 1516 (1946).
[3]) *Miescher*, Helv. **15**, 163 (1932).
[4]) *Wojahn*, Arch. Pharm. **274**, 83 (1936).
[5]) *Rohmann & Scheuerle*, Arch. Pharm. **274**, 110 (1936).
[6]) *Büchi, Ragaz & Lieberherr*, Helv. **32**, 2310 (1949).
[7]) *Schering-Kahlbaum*, DRP. 522064 (1930).
[8]) *Wander*, Schweiz. Pat. 265.343 (1950).
[9]) *McElvain* et al., Am. Soc. **49**, 2835 (1928); **52**, 1633 (1930).
[10]) *Fourneau*, C. r. **138**, 766 (1904).
[11]) *Fromherz*, Arch. exptl. Path. **158**, 368 (1930).
[12]) *Winterstein*, Münchn. Med. Wschr. **41**, 1746 (1927).

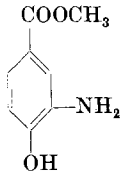
Um der Percain-Molekel noch näher zu kommen, ersetzten wir die Ester-Funktion der Stoffgruppe XI durch eine Säureamid-Brücke. In dieser neuen Stoffgruppe XII variierten wir wieder die Alkylenkette und ersetzten die Diäthylamino-Gruppe durch den Piperidino- und Pipecolino-Rest, während die Butoxy-Gruppe unverändert belassen wurde. Interessanterweise ist die bereits früher von uns hergestellte Verbindung XIII[1]), bei der die para-ständige Amino-Gruppe unter Bildung eines Pyridin-Ringes in den Benzolkern einbezogen worden ist, weniger stark lokalanästhetisch wirksam als das entsprechende Derivat der Stoffgruppe X.



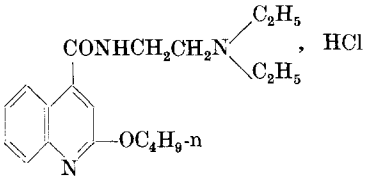
Novocain (I)



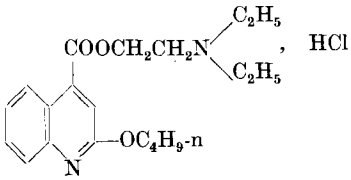
Orthoform (II)



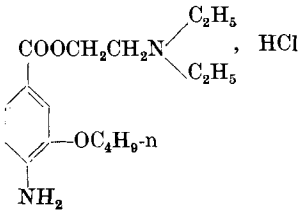
Orthoform neu (III)



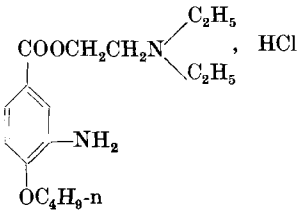
Percain (IV)



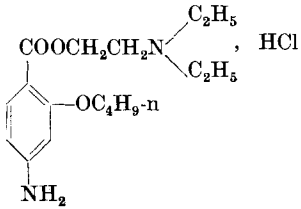
2-n-Butoxy-chinolin-4-carbonsäure-β-diäthylaminoäthyl-ester (V)



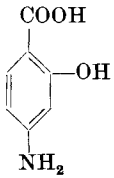
Verbindung VI



Verbindung VII

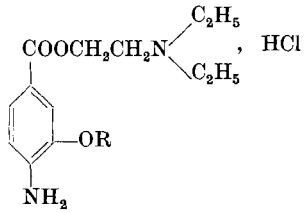


Verbindung VIII

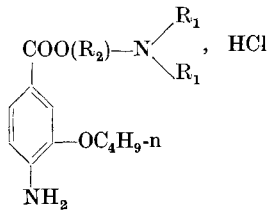


p-Amino-salicylsäure (IX)

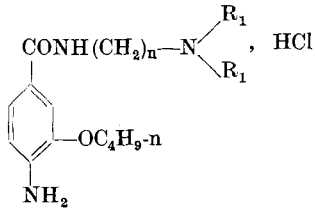
[1]) *Büchi, Labhart & Ragaz*, Helv. **30**, 507 (1947).



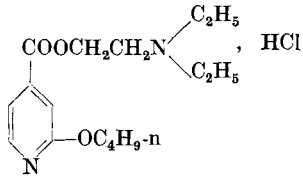
Stoffgruppe X



Stoffgruppe XI



Stoffgruppe XII



2-n-Butoxy-pyridin-4-carbonsäure-β-diäthylaminoäthyl-ester (XIII)

B. Synthese der basischen Ester und Amide verschiedener Alkoxy-amino-benzoesäuren.

Die als Zwischenprodukte benötigten isomeren Oxy-nitrobenzoesäuren sind in der Literatur bereits beschrieben und konnten nach bekannten Verfahren hergestellt werden. So wurde die m-Oxy-p-nitro-benzoesäure nach den Vorschriften von *Griess*[1]) und *Gerland*[2]) durch Nitrieren von m-Oxy-benzoesäure erhalten[3]). Die p-Oxy-m-nitro-benzoesäure stellten wir nach dem Verfahren von *Griess & Diebolder*[4]) her, während die o-Oxy-p-nitro-benzoesäure (d. h. die p-Nitrosalicylsäure) nach den Angaben von *Ullmann & Uzbachian*[5]) gewonnen wurde[6]).

Alle weiteren Synthesestufen verliefen für die drei Isomeren gleich. So wurden die Oxy-nitro-benzoesäuren (I) vorerst mit Äthanol verestert (II) und dann die phenolischen Oxy-Gruppen in die Kaliumsalze (III) übergeführt. Diese liessen sich mit den entsprechenden Alkylbromiden unter Druck veräthern, worauf die Alkoxy-Ester durch Verseifen in die Alkoxy-nitro-benzoesäuren (IV) übergeführt wurden. Nach dem Umsetzen mit Thionylchlorid konnten die Säurechloride (V) sowohl zu Alkoxy-nitro-benzoesäurealkyl-aminoalkyl-estern (VI) als auch zu den entsprechenden Amiden (VII) umgesetzt werden. Die Nitrogruppen dieser Verbindungen liessen sich leicht mit *Raney*-Nickel[7]) katalytisch reduzieren, worauf die entstandenen Alkoxy-

[1]) *Griess*, B. **20**, 406 (1887). [2]) *Gerland*, A. **91**, 192 (1854).

[3]) *E. Stünzi*, Darstellung von p-Amino-m-alkoxybenzoesäure-Derivaten mit lokalanästhetischer Wirkung. Diss. ETH. Zürich 1950.

[4]) *Griess*, B. **20**, 408 (1887); *Diepolder*, B. **29**, 1756 (1896).

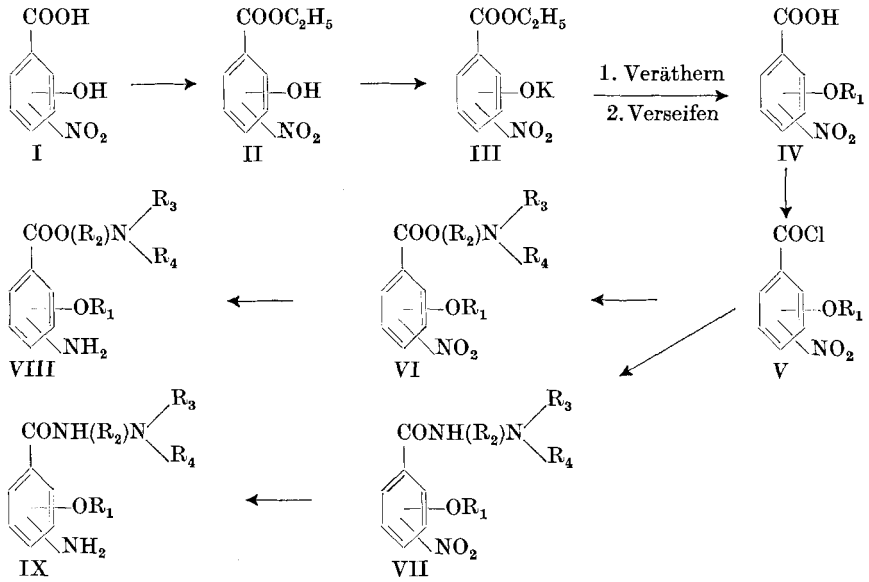
[5]) *Ullmann & Uzbachian*, B. **36**, 1801 (1903).

[6]) *M. Flury*, Die Synthese einiger tuberkulostatisch wirksamer Derivate der p-Aminosalicylsäure. Diss. ETH. Zürich (im Druck).

[7]) *Schröter*, Neuere Methoden der organ. Chemie, S. 89 (1943).

amino-benzoesäure-alkaminoalkyl-ester (VIII) und -amide (IX) in die kristallinen Hydrochloride übergeführt wurden. Um die Ausbeuten zu verbessern, versuchten wir, die Alkoxy-nitro-benzoesäure-alkaminoalkyl-ester (VI) in Form ihrer Hydrochloride katalytisch mit *Raney*-Nickel zu reduzieren. Wohl erhielt man auf diesem Wege die Endprodukte direkt in Form ihrer Hydrochloride, doch waren die Ausbeuten geringer als bei der Reduktion der freien Basen.

Reaktions-Schema.



Experimenteller Teil.

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

I. Herstellung der Alkoxy-nitro-benzoesäuren.

m-Oxy-p-nitro-benzoesäure-äthylester: 15 g m-Oxy-p-nitrobenzoesäure[1]) (F. 230°) wurden mit der 6fachen Menge absolutem Alkohol 5 Stunden unter Einleitung von trockenem HCl-Gas am Rückfluss gekocht. Danach wurde der Alkohol verdampft und der Rückstand in Äther aufgenommen. Zur Entfernung von unveresterter Säure schüttelten wir mit eiskalter verdünnter Sodalösung zweimal aus. Nach dem Trocknen und Eindampfen der Ätherlösung blieb ein dunkelroter Kristallkuchen zurück, der in Alkohol gelöst und mit Tierkohle entfärbt wurde. Durch Einengen der farblosen alkoholischen Lösung und Zusatz von Wasser bis zur Trübung konnten feine, filzige Kristalle erhalten werden. F. 84°. Ausbeute 81%.

Kaliumsalz des m-Oxy-p-nitro-benzoesäure-äthylesters: 36,7 g Äthylester in 300 cm³ absolutem Äther wurden in der Kälte unter kräftigem Rühren mit 9,5 g Ätzkali in 30 cm³ absolutem Methanol versetzt. Das orangerot gefärbte Kaliumsalz fiel sofort als voluminöser Niederschlag aus. Dieser wurde abgenutscht und im Vakuumexsikkator über Calciumchlorid getrocknet.

[1]) *Griess*, B. **20**, 406 (1887); *Gerland*, A. **91**, 192 (1854).

m-Isoamyloxy-p-nitro-benzoesäure: 10 g des oben erhaltenen Kaliumsalzes wurden mit 7 g absolutem Alkohol und 8 g Isoamylbromid 6 Stunden im Bombenrohr auf 150° erhitzt. Dann wurde der Inhalt des Bombenrohres in Alkohol gelöst und diese Lösung am Vakuum eingedampft. Den dunklen Rückstand versetzten wir mit Eis und Wasser, wodurch der Ester in hellbraunen Flocken gefällt wurde. Zur Verseifung kochten wir den rohen Ester in einer Lösung von 2,5 g Ätzkali in 3 cm³ Alkohol während 15 Minuten. Nach Verdampfen des Alkohols setzten wir die m-Isoamyloxy-p-nitrobenzoesäure durch Zusatz von 2-n. Salzsäure frei. Zur Reinigung lösten wir in Äther und wuschen die Ätherlösung mit Wasser bis letzteres neutral blieb. Durch 3malige Umkristallisation aus Alkohol-Wasser erhielten wir die reine Säure als Kristallnadeln. F. 182°. Ausbeute 40%.

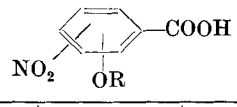
20,56 mg Substanz gaben 42,88 mg CO_2 und 11,14 mg H_2O

$C_{12}H_{15}O_5N$ Ber. C 56,91% H 5,92% Gef. C 56,92% H 6,06%

Auf die gleiche Weise wurden alle übrigen in der Tabelle 1 zusammengestellten Alkoxy-nitro-benzoesäuren hergestellt.

Tabelle 1.

Eigenschaften der hergestellten Alkoxy-nitro-benzoesäuren.

				Mikroanalysen				Ausbeuten in %[1])
R	Stellung des —OR	Stellung des —NO_2	Smp.	% C Ber.	% C Gef.	% H Ber.	% H Gef.	
—C_2H_5	m	p	220°					68
—C_3H_7-n	m	p	193°					75
—C_3H_7-iso	m	p	178°	53,34	53,28	4,92	4,93	28
—C_4H_9-n	m	p	174°					60
—C_4H_9-iso	m	p	193°	55,22	55,37	5,48	5,56	50
—C_5H_{11}-iso	m	p	182°	55,91	55,92	5,92	6,06	40
—C_4H_9-n	o	p	121°	55,22	55,26	5,48	5,60	64
—C_4H_9-n	p	m						

II. Herstellung der Alkoxy-amino-benzoesäure-β-alkaminoalkyl-ester

m-Propoxy-p-nitro-benzoesäurechlorid: 5,75 g m-Propoxy-p-nitro-benzoesäure in 200 cm³ absolutem Benzol wurden in der Kälte mit 10 cm³ Thionylchlorid versetzt. Das Gemisch wurde während 5 Stunden auf dem Wasserbad am Rückfluss gekocht. Hierauf verdampften wir das Benzol und das überschüssige Thionychlorid am Vakuum und destillierten das zurückgebliebene Öl in einem Schwertkolben (das reine Säurechlorid erstarrt bei 48° zu hellgelben Kristallen) im Hochvakuum. Ausbeute 95%. $Kp_{2,5\,mm}$ 138°.

m-Propoxy-p-nitro-benzoesäure-diäthylaminoäthyl-ester: 5,9 g des obigen Säurechlorids wurden in 20 cm³ absolutem Benzol gelöst und langsam mit einer Lösung von 6 g Diäthylaminoäthanol in 10 cm³ absolutem Benzol versetzt, wobei sich sofort unter heftiger Reaktion das feste Hydrochlorid des Aminoalkohols ausschied. Zur Beendigung der Veresterung wurde noch eine Stunde am Rückfluss gekocht. Hierauf verdampften wir das Lösungsmittel und das überschüssige Diäthylaminoäthanol am Vakuum. Der Rückstand wurde mit Eiswasser und Äther in einen Scheidetrichter gespült und zu diesem Gemisch eine eiskalte verdünnte Sodalösung gegeben. Nach dem erschöpfenden Ausäthern der freigesetzten Base wurde die Ätherlösung neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Ester wurde in Form eines gelben Öles erhalten, das bei 36° erstarrte. Alle Versuche, diesen Alkaminester umzukristallisieren, scheiterten.

[1]) Die Ausbeuten beziehen sich auf die letzte Stufe der Synthese dieser Verbindungen.

Hydrochlorid des m-Propoxy-p-nitro-benzoesäure-diäthylaminoäthylesters: In eine wasserfreie ätherische Lösung des obigen Alkaminesters leiteten wir unter Eiskühlung trockenes HCl-Gas ein, wobei das Hydrochlorid als weisse amorphe Masse ausfiel. Nach zweimaliger Umkristallisation aus Alkohol-Äther lange, seidige Nadeln, F. 132°.

Reduktion des Hydrochlorids: 2 g Hydrochlorid des m-Propoxy-p-nitrobenzoesäure-diäthylaminoäthyl-esters in 100 cm³ Feinsprit wurden unter Zusatz von 2 g aktiviertem *Raney*-Nickel katalytisch reduziert. Dabei wurde annähernd 90% der theoretischen Menge Wasserstoff-Gas aufgenommen. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Einengen der Alkohol-Lösung konnte das Chlorhydrat des m-Propoxy-p-amino-benzoesäure-diäthylaminoäthylesters durch Zusatz von absolutem Äther auskristallisiert werden. Nach fünfmaligem Umkristallisieren zeigten die weissen Kristalle einen F. von 181°.

3,740 mg Substanz gaben 7,968 mg CO_2 und 2,737 mg H_2O

$C_{16}H_{26}O_3N_2$, HCl Ber. C 58,08% H 8,23% Gef. C 58,14% H 8,19%

Reduktion der freien Nitro-Base: 2 g m-Isoamyloxy-p-nitrobenzoesäure-diäthylaminoäthyl-ester wurden in alkoholischer Lösung mit 2 g aktivem *Raney*-Nickel katalytisch reduziert. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Verdampfen des Alkohols wurde die ölige Base im Hochvakuum destilliert. $Kp_{0,05\ mm}$ 144°. Ausbeute 77%.

Hydrochlorid der Amino-Base: Die Überführung in das Hydrochlorid geschah wie üblich mit trockenem Chlorwasserstoff in absolutem Äther. Nach 5maligem Umkristallisieren aus Alkohol-Äther, wobei sich die Substanz immer wieder leicht zersetzte, wurden schliesslich 0,6 g reines Produkt erhalten, deren Doppelschmelzpunkt von 175°/185° auf ein Dihydrochlorid hinwies. Die Analyse bestätigte dies. Ausbeute 35%.

3,850 mg Substanz gaben 7,704 mg CO_2 und 2,817 mg H_2O

$C_{18}H_{30}O_3N_2$, 2 HCl Ber. C 54,68% H 8,16% Gef. C 54,61% H 8,19%

Alle weiteren Alkoxy-amino-benzoesäure-alkaminoalkyl-ester wurden nach den gleichen Verfahren hergestellt, wobei vorwiegend die freie Nitro-Base katalytisch reduziert wurde. Nur in wenigen Fällen verwendeten wir das Hydrochlorid der Nitro-Base zur Reduktion. Die weiteren Alkoxy-amino-benzoesäure-alkaminoalkylester sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

III. Herstellung der Alkoxy-amino-benzoesäure-alkaminoalkyl-amide.

m-Butoxy-p-nitrobenzoesäure-diäthylaminoäthyl-amid: 3 g m-Butoxy-p-nitro-benzoesäure wurden in 10 cm³ absolutem Benzol gelöst und mit 6 g Thionylchlorid 3 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach dem Verdampfen des Benzols und des überschüssigen Thionylchlorids lösten wir das entstandene Säurechlorid in frischem absolutem Benzol und setzten unter guter Kühlung eine Lösung von 2 g β-Diäthylaminoäthylamin in 5 cm³ absolutem Benzol zu. Es trat sofort eine heftige Reaktion ein. Nach 3 Stunden Kochen am Rückfluss zersetzten wir das Reaktionsgemisch mit eiskalter Sodalösung und erhielten 4 g Nitrosäureamid als gelbes zähflüssiges Öl. Ausbeute 95%. Da sich dieses Produkt nicht ohne Zersetzung destillieren lässt, wurde es roh weiter verarbeitet.

m-Butoxy-p-amino-benzoesäure-diäthylaminoäthyl-amid: 4 g der oben erhaltenen Nitro-Verbindung wurden in 200 cm³ Feinsprit unter Zusatz von 3,5 g aktiviertem *Raney*-Nickel katalytisch zur Amino-Verbindung reduziert. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Verdampfen des Alkohols wurde ein gelbes Öl erhalten, das im Hochvakuum destilliert werden konnte. $Kp_{0,01\ mm}$ 201°; Ausbeute 70%.

Das Hydrochlorid des m-Butoxy-p-amino-benzoesäure-diäthylaminoäthyl-amids wurde durch Einleiten von trockenem Chlorwasserstoff-Gas in eine absolute ätherische Lösung der Base gewonnen. Aus Alkohol-Äther weisse Kristalle vom Doppelschmelzpunkt 174°/254°, was wiederum auf ein Dihydrochlorid hinwies. Die Analyse bestätigte dies.

21,9 mg Substanz gaben 43,13 mg CO_2 und 16,13 mg H_2O

$C_{17}H_{29}O_2N_3$, 2 HCl Ber. C 53,68% H 8,22% Gef. C 53,74% H 8,24%

Nach dem gleichen Verfahren stellten wir noch 3 weitere Amide der m-Butoxy-p-amino-benzoesäure mit verschiedenen Alkamino-alkylaminen her (siehe Tab. 2).

Tabelle 2.

Eigenschaften der Alkoxy-amino-benzoesäure-β-alkaminoalkyl-ester und -amide.

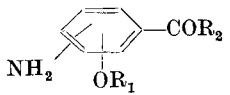
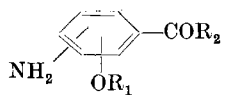
					Mikroanalysen der Hydrochloride[1])						Ausbeuten in %[2])
R_1	R_2	Stellung des —OR_1	Stellung des —NH_2	Smp. Hydrochlorid	% C Ber.	% C Gef.	% H Ber.	% H Gef.	% N Ber.	% N Gef.	
—C_2H_5	—$OCH_2CH_2N(C_2H_5)_2$	m	p	181°							57,5
—C_3H_7-n	,,	m	p	169°	58,08	58,14	8,23	8,19			49
—C_3H_7-iso	,,	m	p	189°	52,30[3])	52,23	7,68[3])	7,77			54
—C_4H_9-n	,,	m	p	197°	53,54[3])	53,54	7,93[3])	7,98			63
—C_4H_9-iso	,,	m	p	145°	59,20	59,25	8,48	8,40			53
—C_5H_{11}-iso	,,	m	p	175°/185° [4])	54,68[3])	54,61	8,16[3])	8,19			35
—C_4H_9-n	,,	o	p	123—125°	59,20	59,31	8,48	8,47			37
,,	,,	p	m	Base, $Kp._{0,25}$ 195—200°					9,03[5])	8,93	
,,	—$OCH_2CH_2N(CH_3)_2$	m	p	78°/111° [4])					7,93[3])	8,05	40
,,	—$OCH_2CH_2CH_2N(C_2H_5)_2$	m	p	172°/185° [4])	54,68[3])	54,77	8,16[3])	8,09			73
,,	—OCH_2CH_2N	m	p	Base, F. 59°					8,74[5])	8,57	85
,,	—OCH_2CH_2N	m	p	174°/185°	56,01[3])	55,88	7,91[3])	7,99			90

Tabelle 2 (Fortsetzung).



R_1	R_2	Stellung des $-OR_1$	Stellung des $-NH_2$	Smp. Hydrochlorid	Mikroanalysen der Hydrochloride[1]) % C Ber.	% C Gef.	% H Ber.	% H Gef.	% N Ber.	% N Gef.	Ausbeuten in %[2])
$-C_4H_9$-n	$-OCH(CH_3)-CH(CH_3)-CH_2N(CH_3)_2$	m	p	173°	60,23	60,05	8,70	8,61			88
,,	$-O-C(CH_3)(C_2H_5)-CH_2N(CH_3)_2$	m	p	167°	60,23	60,23	8,70	8,76			85
,,	$-NH-CH_2CH_2N(C_2H_5)_2$	m	p	174°/254° [4])	53,68[3])	53,74	8,22[3])	8,24			70
,,	$-NH-CH_2CH_2CH_2N(C_2H_5)_2$	m	p	178°/192° [4])	54,81[3])	54,85	8,43[3])	8,36			88
,,	$-NH-CH_2CH_2N$	m	p	189°/205° [4])	55,10[3])	55,00	7,96[3])	7,97			94
,,	$-NH-CH_2CH_2N$	m	p	177°/194° [4])	56,15[3])	56,00	8,19[3])	8,19			65

[1]) Die Resultate der Mikroanalysen beziehen sich, wo keine Anmerkung steht, auf die Monohydrochloride.

[2]) Die Ausbeuten beziehen sich auf die letzte Stufe der Synthese.

[3]) Diese Resultate der Mikroanalysen beziehen sich auf die Dihydrochloride.

[4]) Die Dihydrochloride zeigten Doppelschmelzpunkte.

[5]) Diese Resultate der Mikroanalyse beziehen sich auf die freie Base.

C. Ergebnis der pharmakologischen Prüfungen.

Für die hier neu beschriebenen Verbindungen wurden durch die Wissenschaftliche Forschungsabteilung der *Dr. A. Wander A.G.* in Bern, folgende pharmakologischen Eigenschaften bestimmt:

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

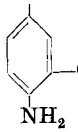
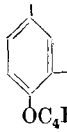
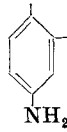
2. Die Infiltrationsanästhesie mit der Meerschweinchen-Quaddelmethode nach *Bülbrig*[2]) (Novocain als Standard).

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 den folgenden Tabellen 3 und 4 sind die Gewebsreizungen als relative Werte aufgeführt: (–) = keine, (+) = schwache, + = mässige, + + = starke und + + + = sehr starke Gewebsreizungen.

Tabelle 3.

Pharmakologische Wirkung der isomeren Butoxy-amino-benzoesäure-β-diäthylaminoäthyl-ester.

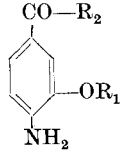
Verbindungen	Anästhetischer Index		Grad der Gewebsreizung	Toxizität LD/50 in mg/kg bei Kaninchen
	Oberfläche Cocain = 1	Leitung Novocain = 1		
Vergleichspräparate:				
Novocain	0,07	1	—	41
Cocain	1		—	20
Intracain	0,45	14	+	25
Percain	100	15	—	5
2-Butoxy-pyridin-4-carbonsäure-diäthylaminoäthyl-ester-hydrochlorid[3]) (XIII)	0,15	0,9	+ + +	
 Verbindung VI	20	10	+	5,6
 Verbindung VII	20	10	+	
 Verbindung VIII	11	10	—	1,8

[1]) *Régnier*, C. r. **177**, 558 (1923). [2]) *Bülbrig*, J. Pharmacol. **85**, 78 (1945).
[3]) *Büchi* et al., Helv. **30**, 507 (1947).

Tabelle 4.

Lokalanästhetische Wirkung verschiedener basischer Ester und Amide von m-Alkoxy-p-amino-benzoesäuren.

(Vergleichspräparate siehe Tabelle 3.)

			Anästhetischer Index		Grad der Gewebs-Reizung
Art der Verbindungen	Art der Substituenten		Oberfläche Cocain = 1	Leitung Novocain = 1	
	R_1	R_2			
Veränderung der Äther-Gruppe: (Stoffgruppe X)	$-C_2H_5$	$-OCH_2CH_2N(C_2H_5)_2$	3,2	4,0	–
	$-C_3H_7$-n	,,	15,0	11,0	+
	$-C_3H_7$-iso	,,	0,14	0,95	+ +
	$-C_4H_9$-n	,,	20,0	10,0	+
	$-C_4H_9$-iso	,,	14,0	10,0	(+)
	$-C_5H_{11}$-iso	,,	6,5	3,2	+(+)
Veränderung der basischen Alkohol-Komponente: (Stoffgruppe XI)	$-C_4H_9$-n	$OCH_2CH_2N(CH_3)_2$	10,5	2,5	(+)
	,,	$-OCH_2CH_2N$	14,0	7,0	(+)
	,,	$-OCH_2CH_2N$ CH_3	17,5	10,0	–
	,,	$-OCH_2CH_2CH_2N(C_2H_5)_2$	9,0	4,4	+
	,,	$-OCH(CH_3)-CH(CH_3)-CH_2N(CH_3)_2$	50,0	3,8	(+)
	,,	$-O-C(CH_3)(C_2H_5)-CH_2N(CH_3)_2$	22,0	3,6	(+)
Ersatz der Esterfunktion durch eine Säureamid-Brücke: (Stoffgruppe XII)	$-C_4H_9$-n	$-NH-CH_2CH_2N(C_2H_5)_2$	11,5	10,0	(+)
	,,	$-NH-CH_2CH_2CH_2N(C_2H_5)_2$	1,6	10,0	+(+)
	,,	$-NH-CH_2CH_2N$	12,5	10,0	+(+)
	,,	$-NH-CH_2CH_2N$ CH_3	24,0	7,2	–

Aus diesen pharmakologischen Ergebnissen kann folgendes abgeleitet werden: Von den drei isomeren Butoxy-amino-benzoesäure-diäthylaminoäthyl-estern (Verbindungen VI bis VIII) zeigt der m-Butoxy-p-aminobenzoesäure-ester (Verbindung VI) die günstigste Wirkung. Die Einführung einer Butoxy-Gruppe in die Novocain-Molekel (analog wie beim Percain) bewirkt, wie erwartet, eine starke Erhöhung der lokalanästhetischen Wirkung, ohne aber die Wirkung und Intensität des Percains zu erreichen. Die Toxizität der Verbindung VI liegt etwas günstiger als beim Percain. Verglichen mit dem Novocain hat dagegen die Einführung der Butoxy-Gruppe die Toxizität stark erhöht. Während das Vertauschen der Amino- und Butoxy-Gruppen keine Veränderung der Wirkung erzeugte (Verbindung VII), sinkt die Oberflächen-Wirkung beim Verschieben der Butoxy-Gruppe von der meta- in die ortho-Stellung etwas ab und zugleich erhöht sich die Toxizität.

Bei der Veränderung der Äthergruppe bei dem m-Alkoxy-p-aminobenzoesäure-diäthylaminoäthyl-estern (Stoffgruppe X) nimmt die lokalanästhetische Wirkung mit zunehmender Kohlenstoffzahl zu. Bei den verzweigten Äthern erreicht die Wirksamkeit beim i-Butyläther ein Maximum. Das Gesetz der verzweigten Ketten von *Richardson*[1]), wonach iso-Verbindungen geringere Wirksamkeit aufweisen, findet in unseren Resultaten eine Bestätigung. Das starke Absinken der Wirkung bei der Isopropyl-Verbindung war schon bei den p-Alkoxy-benzoesäure-estern von *Rohmann & Scheuerle*[2]) beobachtet worden.

Während der Ersatz der Diäthylamino-Gruppe in der basischen Alkohol-Komponente durch die Dimethylamino-, Piperidino- und Pipecolino-Gruppe sich unvorteilhaft auf die Wirkung auswirkt, erzeugt die Verzweigung der Alkohol-Kette eine sehr starke Erhöhung der Oberflächenwirkung (Stoffgruppe XI).

Der Ersatz der Ester-Funktion in der Stoffgruppe XI durch eine Säureamid-Brücke vermindert die Oberflächen-Wirkung, während die Leitungs-Anästhesie nicht verändert wird (Stoffgruppe XII).

D. Zusammenfassung.

Es wurden basische Ester und Amide verschiedener Alkoxyaminobenzoesäuren hergestellt und auf ihre lokalanästhetische Wirkung untersucht. Von den verschiedenen möglichen Isomeren wurde der m-Butoxy-p-aminobenzoesäure-β-diäthylaminoäthyl-ester als am besten wirksam gefunden. Sowohl die Veränderung der Alkoxy-Gruppe dieser Verbindung als auch der Ersatz der Diäthylamino-Gruppe durch andere tertiäre Amino-Gruppen erwiesen sich als unvorteilhaft für die lokalanästhetische Wirkung. Dagegen bewirkte die Veresterung mit verzweigten basischen Alkoholen eine Verstärkung der Oberflächen-Wirkung. Der Ersatz der Ester-Funktion durch eine Säureamid-Brücke beeinflusste die lokalanästhetische Wirkung in ungünstigem Sinne.

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

---

[1]) *Winterstein*, Die Narkose, Berlin (Springer), II. Band, 198 (1919).
[2]) *Rohmann & Scheuerle*, Arch. Pharm. **274**, 110 (1936).