

166. Über lokalanästhetisch wirksame Derivate des 2-Alkoxy-4-amino-chinolins.

2. Mitteilung

von J. Büchi, R. Lieberherr und L. Ragaz¹⁾.

(28. V. 51.)

A. Einleitung.

In einer früheren Mitteilung¹⁾²⁾ haben wir über einige Abwandlungsprodukte des Percains (I) berichtet, bei denen wir die Säureamid-Brücke des Percainmodells umgekehrt hatten (II). Dabei gelang uns aber vorerst nur die Herstellung der 2-Alkoxy-4-(diäthylaminoacetyl-amino)-chinolin-Derivate (III). Die Synthese der entsprechenden Diäthylamino-propionyl-Verbindungen, speziell des mit dem Percain isomeren 2-n-Butoxy-4-(diäthylamino-propionylamino)-chinolins (II) bereitete infolge der Unbeständigkeit der freien Basen grosse Schwierigkeiten. Die 4-Amino-chinolin-Verbindungen zeigen im allgemeinen die Tendenz, in die „Chinolin-imino-Formen (IV) überzugehen²⁾³⁾. Die leichte Zersetzlichkeit dieser, infolge Beschwerung der Iminogruppe durch einen höheren Acylrest entstandenen Produkte ist daher erklärlich. Andererseits konnten wir bei den N-(β -Diäthylamino-propionyl)-p-alkoxyaniliden (V) beweisen⁴⁾, dass bei der Hochvakuumdestillation der freien Basen die Diäthylamino-Gruppe abgespalten wird unter Bildung des ungesättigten N-(β -Acryloyl-p-alkoxyanilids (VI). Bei der Hochvakuumdestillation der freien Base der Formel II erhielten wir scharf riechende Zersetzungsprodukte, deren Mikroanalysen weder auf die gewünschte Base noch auf ein durch Zersetzung entstandenes Acryloyl-Derivat hinwiesen. Es ist uns nun gelungen, die mit dem Percain isomere Verbindung II ohne Destillation zu reinigen und in das kristalline Hydrochlorid überzuführen.

Im Surfacain (VII), dem γ -Pipicolino-propylester der p-Cyclohexyloxy-benzoesäure, ist vor kurzem ein neues, starkes Lokalanästhetikum mit relativ geringer Toxizität in den Arzneischatz eingeführt worden⁵⁾. Es interessierte uns nun, welchen Einfluss der Ersatz der Diäthylamino-Gruppe durch den Pipicolino-Rest in unseren Verbindungen der Formel III auf die pharmakologischen Eigen-

¹⁾ Büchi, Ragaz & Lieberherr, *Helv.* **32**, 2310 (1949), 1. Mitteilung.

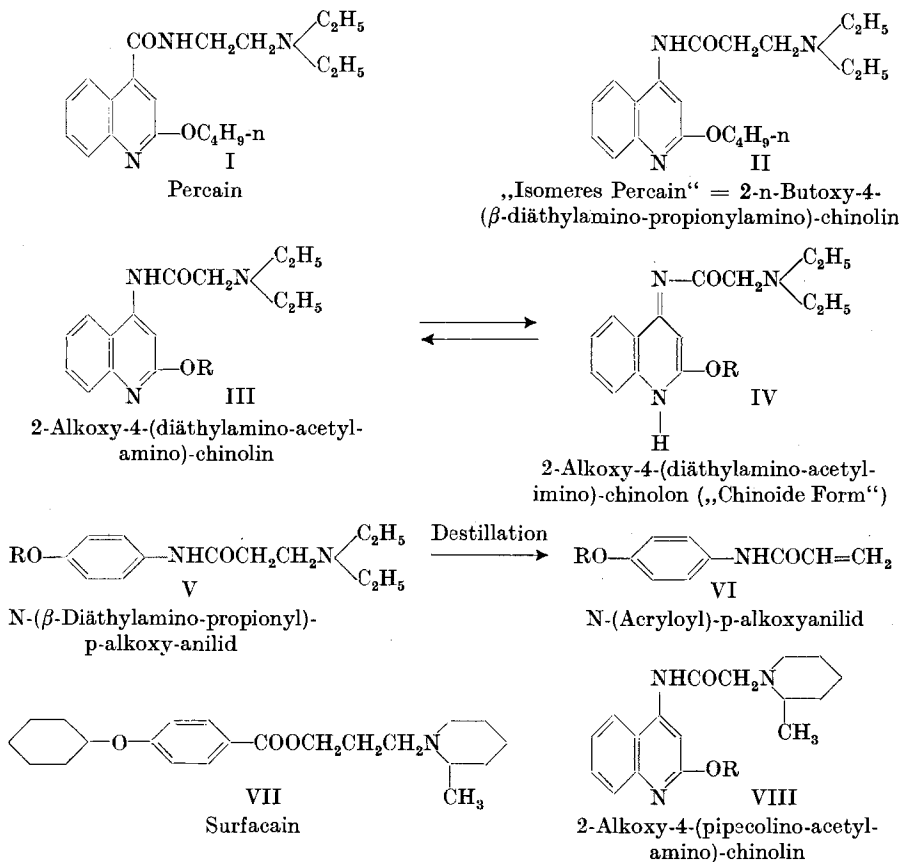
²⁾ Lieberherr, „Synthese einiger lokalanästhetisch und tuberkulostatisch wirksamer Derivate des 2-Oxy-4-amino-chinolins“, Dissertation ETH., Zürich 1950.

³⁾ Irvin et al., *Am. Soc.* **69**, 1019 (1947).

⁴⁾ Büchi, Ragaz, Lauener, Böniger & Lieberherr, *Helv.* **34**, 278 (1951).

⁵⁾ McElwain & Carney, *Am. Soc.* **68**, 2592 (1949).

schaften ausüben würde. Wir stellten daher auch 2-Alkoxy-4-(pipecolino-acetyl-amino)-chinolin-Verbindungen (VIII) her.



B. Synthese der 2-Alkoxy-4-amino-chinolin-Derivate.

Bei der Herstellung der Verbindungen der Formeln II und VIII gingen wir vom 2-Alkoxy-4-amino-chinolin aus, dessen Synthese wir bereits in einer früheren Mitteilung¹⁾ beschrieben haben. Das 2-Alkoxy-4-amino-chinolin führten wir vorerst mit ω -Halogen-acylchlorid in das 2-Alkoxy-4-(ω -halogen-acylamino)-chinolin über und ersetzten hierauf darin das Halogenatom durch die Diäthylamino-Gruppe. Die Pipecolino-acetyl-Verbindungen (VIII) liessen sich ohne Zersetzung destillieren, während sich das Diäthylamino-propionyl-Derivat II des 2-Alkoxy-4-amino-chinolins bei der Hochvakuumdestillation zersetzte. Durch geeignete Aufarbeitung bei niederen Temperaturen konnte das Produkt II ohne Hochvakuumdestillation als farbloses Öl rein erhalten werden, das ein kristallines Hydrochlorid lieferte.

¹⁾ Büchi, Ragaz & Lieberherr, Helv. **32**, 1806 (1949).

Experimenteller Teil.

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

2-n-Propyloxy-4-(pipecolino-acetyl-amino)-chinolin: 2,5 g des nach einer früheren Mitteilung¹⁾ hergestellten 2-n-Propyloxy-4-(chloracetyl-amino)-chinolins lösten wir in 50 cm³ abs. Benzol und kochten es mit 2 g Pipecolin während 2 Stunden auf dem Wasserbade. Hierauf wurde das Lösungsmittel verdampft, der Rückstand mit verd. Salzsäure unter Eiszusatz gelöst, die nichtbasischen Produkte mit Äther entfernt und die mit Soda gefällte Base in Äther aufgenommen. Nach Verdampfen der getrockneten Ätherlösung blieb ein gelbes Öl zurück, das im Hochvakuum destilliert wurde. $K_{p_{0,05}}$ 178—180°. Erhalten: 1,8 g hellgelbes Öl; Ausbeute 60%.

3,929 mg Substanz gaben 10,210 mg CO₂ und 2,814 mg H₂O

C₂₀H₂₇O₂N₃ Ber. C 70,35 H 7,97% Gef. C 70,92 H 8,01%

Hydrochlorid: 1,5 g Base in abs. Äther gelöst lieferten mit trockenem Salzsäure-Gas einen amorphem, weissen Niederschlag, der sofort unter Feuchtigkeitsausschluss aus Alkohol-Äther umkristallisiert wurde. Erhalten: 1,3 g weisse, feine Kristallnadeln, nach 2maligem Umkristallisieren, F. 292—294°.

2-n-Butoxy-4-(pipecolino-acetyl-amino)-chinolin: Aus 2 g 2-n-Butoxy-4-(chloracetyl-amino)-chinolin¹⁾ und 2 g Pipecolin erhielten wir auf dieselbe Art wie bei der 2-n-Propoxy-Verbindung 1,6 g eines hellgelben, zähen Öles, das sich im Hochvakuum destillieren liess; $K_{p_{0,05}}$ 182—185°. Ausbeute 66%.

Hydrochlorid: 1,6 g Base führten wir wie oben beschrieben in das kristalline Hydrochlorid über. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Alkohol-Äther konnten 1,3 g weisse Kristallnadelchen erhalten werden; F. 283—285°.

3,692 mg Substanz gaben 7,950 mg CO₂ und 2,396 mg H₂O

C₂₁H₂₉O₂N₃, 2 HCl Ber. C 58,87 H 7,29% Gef. C 58,76 H 7,26%

2-n-Butoxy-4-(β -diäthylamino-propionyl-amino)-chinolin (II): Das benötigte 2-n-Butoxy-4-(β -brompropionyl-amino)-chinolin, F. 126—128°, stellten wir nach einem bereits früher mitgeteilten Verfahren¹⁾ aus 2-n-Butoxy-4-amino-chinolin und β -Brompropionsäurechlorid her. 1,5 g des auf diese Weise erhaltenen Bromids kochten wir in 50 cm³ abs. Benzol während 1 Stunde mit 2,5 g Diäthylamin auf dem Wasserbad. Nach dem Erkalten wurde das als Nebenprodukt entstandene Diäthylamin-hydrobromid abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Den öligen Rückstand lösten wir unter Eiszusatz in 200 cm³ reiner verd. Salzsäure, entfernten die nichtbasischen Bestandteile durch Extraktion mit Äther und entfärbten die salzsaure Lösung mit Aktivkohle. Die mit Soda unter Eiszusatz gefällte Base extrahierten wir mit Äther und dampften die mit kalz. Pottasche getrocknete und filtrierte Ätherlösung ein. Nach 3maliger Wiederholung dieser Reinigungsoperationen erhielten wir 1,2 g eines farblosen Öls, das sich nicht ohne Zersetzung destillieren liess. Ausbeute 63%. Zur Entfernung der letzten Reste von Lösungsmitteln für die Analyse stellten wir das faserfreie Öl 2 Stunden ins Hochvakuum.

3,762 mg Substanz gaben 9,652 mg CO₂ und 2,849 mg H₂O

C₂₀H₂₉O₂N₃ Ber. C 69,94 H 8,51% Gef. C 70,02 H 8,48%

Hydrochlorid: 1,1 g Base führten wir wie oben beschrieben in das kristalline Hydrochlorid über, das dreimal aus Alkohol-Äther umkristallisiert wurde. Erhalten: 1 g weisse Kristallkörnchen; F. 112—114°.

3,750 mg Substanz gaben 8,358 mg CO₂ und 2,442 mg H₂O

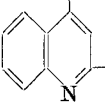
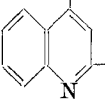
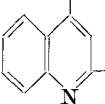
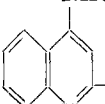
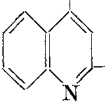
C₂₀H₂₉O₂N₃, 1,5 HCl Ber. C 60,64 H 7,28% Gef. C 60,82 H 7,29%

¹⁾ Büchi, Ragaz & Lieberherr, Helv. **32**, 2310 (1949).

C. Ergebnis der pharmakologischen Prüfungen.

Für die in dieser Arbeit hergestellten Verbindungen wurden durch die Wissenschaftliche Forschungsabteilung der *Dr. A. Wander AG.* in Bern die Werte für Oberflächenanästhesie, Infiltrationsanästhesie und Gewebsreizung auf die in einer früheren Mitteilung¹⁾ beschriebene Art und Weise bestimmt.

Lokalanästhetische Wirksamkeiten der 2-Alkoxy-4-amino-chinolin-Derivate.

Art der Verbindungen	Anästhetischer Index		Gewebsreizung
	Oberfläche Cocain = 1	Infiltration Novocain = 1	
Vergleichspräparate:			
Cocain	1,0		—
Novocain	0,07	1,0	—
Xylocain	0,48	4,0	(+)
Percain (I)	100,0	15,0	—
$\text{NHCOCH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2, \text{HCl}$  $\text{OC}_3\text{H}_7\text{-n}$ (III) ¹⁾	1,5	1,6	+
$\text{NHCOCH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2, \text{HCl}$  $\text{OC}_4\text{H}_9\text{-n}$ (III) ¹⁾	4,4	3,8	++(+)
$\text{NHCOCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{C}_2\text{H}_5), \text{HCl}$  $\text{OC}_3\text{H}_7\text{-n}$ (VIII)	0,32	5,0	+++
$\text{NHCOCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{C}_2\text{H}_5), \text{HCl}$  $\text{OC}_4\text{H}_9\text{-n}$ (VIII)	0	4,8	+++
$\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2, \text{HCl}$  $\text{OC}_4\text{H}_9\text{-n}$ (II)	11,2	7,0	+

¹⁾ Büchi, Ragaz & Lieberherr, *Helv.* **32**, 2310 (1949).

D. Zusammenfassung.

Wir stellten 2 Vertreter der 2-Alkoxy-4-(pipecolino-acetyl-amino)-chinoline und das 2-n-Butoxy-4-(β -diäthylamino-propionyl-amino)-chinolin („Isomeres Percain“) her und untersuchten diese Verbindungen auf ihre pharmakologischen Eigenschaften. Die Umkehrung der Säureamidbrücke in der Percain-Molekel bewirkt eine starke Senkung der lokalenästhetischen Wirkung und zugleich eine Verminderung der Verträglichkeit. Verglichen mit den entsprechenden Diäthylamino-acetyl-Derivaten des 2-Alkoxy-4-amino-chinolins bewirkte die Vergrößerung des Acylrestes eine Verdoppelung der lokalenästhetischen Wirkung.

Während der Ersatz der Diäthylamino-Gruppe durch eine Pipecolino-Gruppe bei den Benzoesäureestern eine Verbesserung der Wirkung und der Verträglichkeit bewirkt, ergab der gleiche Ersatz bei den 2-Alkoxy-4-(diäthylamino-acetyl-amino)-chinolinen eine Erniedrigung der Oberflächenanästhesie und der Verträglichkeit bei etwas erhöhter Infiltrationsanästhesie-Wirkung.

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

167. Beitrag zum Studium der Triphosphorsäureester. Das Verhalten des Thiamin-triphosphorsäureesters (T.T.P.) in wässriger Lösung

von M. Viscontini, G. Bonetti, C. Ebnöther und P. Karrer.

(30. V. 51.)

Wir haben schon in einer früheren Arbeit¹⁾ die Unbeständigkeit des T.T.P. in wässriger Lösung erwähnt. Die Anwendung des Papierchromatogrammverfahrens erlaubt, einige genauere Ergebnisse über den Verlauf der Hydrolysen hinzuzufügen.

Um die Papierchromatogramme des Thiamins und seiner Phosphorsäureester erfolgreich durchführen zu können, haben wir uns auf die folgenden Eigenschaften dieser Derivate gestützt:

1. Die Löslichkeit des Thiamins und seiner Derivate in Äthanol nimmt in folgender Reihenfolge ab: Thiamin, Thiamin-monophosphorsäureester (T.M.P.), Thiamin-diphosphorsäureester (T.D.P.), Thiamin-triphosphorsäureester (T.T.P.). Man kann bei ihrer chromatographischen Trennung eine 80-proz. Äthanollösung anwenden und erhält dann

¹⁾ M. Viscontini, G. Bonetti & P. Karrer, *Helv.* **32**, 1478 (1949); siehe auch L. Velluz, G. Amiard & J. Bartos, *Bl.* **1948**, 871.