References

1 K. Hoffmann, Heterocyclic Compounds, Imidazole and its Derivatives, Part I, P. 247, Interscience, New York 1953.
2 F.N. Marshall, W.P. Jones and L.C. Weaver, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. *116*, 912 (1964).
3 J.B. Wright, Chem. Rev. *48*, 397 (1951).
4 S. A. Agripat, Neth Appl. 6,611,087; C. A. *68*, 29699z (1968).
5 T. Aka, M. Sasajima and Y. Watanabe, Yakugaku Zasshi *85*, 962 (1965); C. A. *64*, 5070a (1966).
6 T. Aka, Y. Watanabe and Y. Nakayama, Japan, 9888; C. A. *61*, 12009f (1964).
7 Taisho Pharmaceutical Co. Ltd., Fr. 1.438.607; C. A. *65*, 18597a (1966).
8 A. E. Jacobson, E. L. May and L.J. Sargent, in Medicinal Chemistry, 3rd ed., p. 1327, Part II by A. Burger, Wiley-Intercience, New York, 1970.
9 D. Harrison, J.T. Ralph and A.C.B. Smith, J. Chem. Soc. *1963*, 2930.
10 C.A. Winter, E.A. Risley and G.W. Nuss, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. *111*, 544 (1962).
11 P. Dembech, G. Seconi, P. Vivarelli, L. Schenetti and F. Taddei, J. Chem. Soc. B, *1971*, 1680.
12 F. W. McLafferty and W. A. Benjamin, Interpretation of Mass Spectra, p. 57, W. A. Benjamin, Inc., London 1973.
13 T. Nishiwaki, J. Chem. Soc. C, *1968*, 428.
14 A.M. Puffield, H. Budzikiewicz, P.H. Williams and C. Djerassi, J. Am. Chem. Soc. *87*, 810 (1965).
15 M. Marx and C. Djerassi, ibid. *90*, 678 (1968).
16 H. Budzikiewicz, C. Djerassi and D. H. Williams, Mass Spectrometry of Organic Compounds, p. 237, Holden – Day Inc., London 1967.
17 S.M. Mistry and P.C. Guha, J. Ind. Chem. Soc. *7*, 793 (1930).
18 M. Pailer and E. Gossinger, Monatsh. Chem. *100*, 1613 (1967).

[Ph 300]

Arch. Pharm. (Weinheim) *314*, 447–458 (1981)

Molekülkomplexe und Radikalbildung mit Procain**

Karl-Artur Kovar*, Winfried Mayer[1)] und Harry Auterhoff

Pharmazeutisches Institut der Universität Tübingen, Auf der Morgenstelle 8, 7400 Tübingen 1
Eingegangen am 24. Juli 1980

Es werden die Reaktionen von Procain als Elektronendonator mit Polynitroaromaten, mit Iod und mit verschiedenen π-Acceptoren wie 7,7,8,8-Tetracyanochinodimethan (TCNQ), Chloranil, Tetracyanoethylen (TCNE) und 2,4,5,7-Tetranitrofluorenon (TeNF) untersucht. Je nach Lösungsmittelpolarität entstehen dabei verschieden gefärbte Charge-Transfer-Komplexe bzw. Radikale, die zur Bestimmung von Procain in Coffein-Mischungen und zur dünnschichtchromatographischen Detek-

** Herrn Prof. Dr. *H. Oelschläger* zum 60. Geburtstag gewidmet.

0365-6233/81/0505-0447 $ 02.50/0

© Verlag Chemie, GmbH, Weinheim 1981

tion neben anderen Lokalanästhetika herangezogen werden können. Molekülwechselwirkungen zwischen Procain und Coffein oder Theophyllin lassen sich elektronenspektroskopisch weder nach der Differenzmethode noch mit Hilfe der Derivativmethode (2. Ableitung) nachweisen.

Molecular Complexes and Radicals of Procaine

Reactions of procaine as an electron donor with polynitrobenzenes, iodine, and various π-acceptors, *e.g.* 7,7,8,8-tetracyanoquinodimethane (TCNQ), chloranil, tetracyanoethylene (TCNE) and tetranitrofluorenone (TeNF), were examined. Depending on the polarity of the solvent, different coloured charge-transfer complexes and radicals developed. These complexes and radicals can be used for the quantitative determination of procaine in mixture with caffeine and to distinguish procaine from other local anaesthetics and other bases on thin-layer chromatograms. Molecular complexes between procaine and caffeine or theophylline are not detectable by difference and derivative spectrophotometry.

Molekülkomplexe besitzen für die Pharmazie insofern großes Interesse, als sie einerseits Einfluß auf Löslichkeit, Freisetzungsrate, Resorption und Toxizität haben, andererseits zum Nachweis und zur quantitativen Bestimmung von Arzneisubstanzen dienen können[2]. So werden Coffein und Theophyllin durch äquimolaren Zusatz von Procain solubilisiert, für dessen Verhalten *Eckert* Charge-Transfer-Wechselwirkungen zwischen Procain als Donator und den Alkylxanthinen als Acceptoren aufgrund elektronenspektroskopischer Differenzmessungen postulierte[3].

1. Elektronenspektroskopische Untersuchung der Procain-Coffein-Wechselwirkung

Die Untersuchung der Bande bei 340 nm ergab, daß das im UV/Vis-Differenzspektrum erscheinende Absorptionsmaximum nicht auf eine Charge-Transfer-Komplexbildung zurückgeführt werden kann. Zum ersten spricht schon die Form der Kurve nicht für einen Elektronen-Donator-Acceptor-Komplex, denn die Extinktion fällt nach kürzeren Wellenlängen zu rasch ab. Das als EDA-Bande angesprochene Maximum liegt auch nicht im üblichen längerwelligen Bereich getrennt von den Maxima der Ausgangssubstanzen. *Eckert* arbeitete bei seiner Bestimmungsmethode mit ungewöhnlich hohen Konzentrationen, wobei die Procainhydrochlorid-Konzentration ($4{,}40 \cdot 10^{-2}$ mol/l) deutlich die des Coffeins ($2{,}47 \cdot 10^{-2}$ ml/l) übertraf. Der starke Anstieg und Abfall der Absorptionsbande ist auf die hohen Konzentrationen von Procainhydrochlorid und Coffein zurückzuführen, denn die hochkonzentrierte Lösung absorbiert vollkommen die zur Anregung von Elektronen erforderlichen UV/Vis-Strahlen. Daß die wäßrige Procainhydrochlorid-Lösung als Probelösung im weiteren Elektronenspektrum nicht mehr durchlässig ist, läßt sich so zeigen, daß man die Procainhydrochlorid-Lösung ohne Coffeinzusatz gleichzeitig als Probelösung und als Referenzlösung verwendet. Bei vorhandener Durchlässigkeit sollte eine 0-Extinktions-Linie auftreten, es ergibt sich aber ein Rauschen über der 0-Linie. Führt man mit der UV/Vis-Differenzmessung nach *Eckert* einen Verdünnungstest durch (Verdünnung der Probe als auch der Referenzlösung), so zeigt sich bei einer Verdünnung auf eine Molarität von 1/200 die Absorptionsbande des Coffeins. Wird die Procainhydrochlorid-Coffein-Lösung gegen Wasser als Referenz gemessen und werden äquimolare

Mengen verwendet, so kommt es zu einer Überlagerung der einzelnen Banden. Eine EDA-Komplexbildung zwischen Procainhydrochlorid und Coffein ist demnach mit Hilfe der Elektronen-Differenzspektroskopie nicht nachweisbar. Dies zeigt sich deutlich, wenn man das Differenzspektrum des EDA-Komplexes Procain-Trinitrobenzol mit dem der Procainhydrochlorid-Coffein-Lösung vergleicht (Abb. 1).

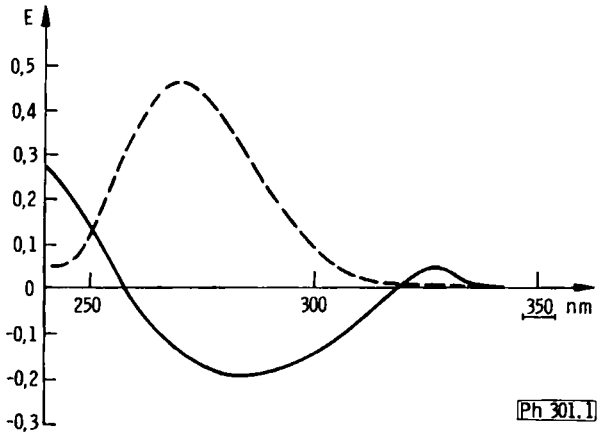
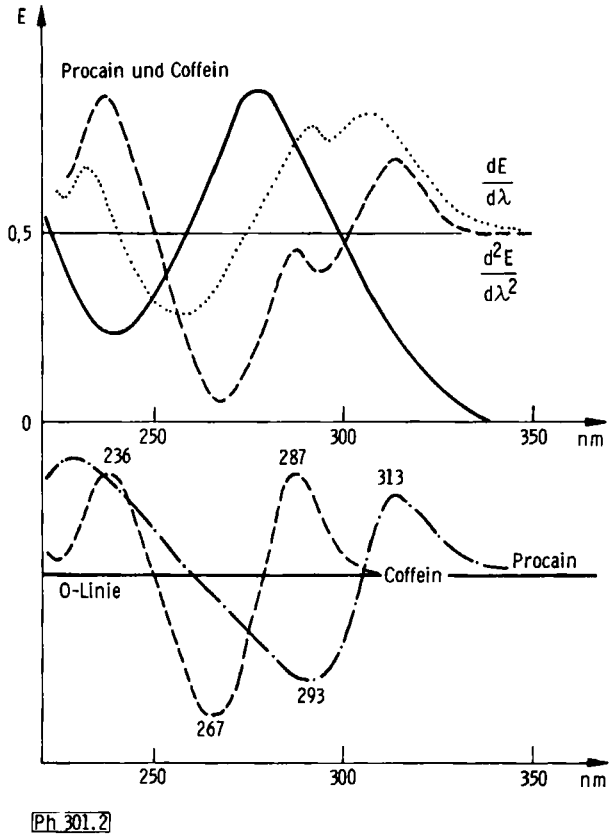


Abb. 1: UV-Differenzspektrum von Procainhydrochlorid – Coffein (– – –) und von Procain-Trinitrobenzol (——). Referenzküvette: Procain(-hydrochlorid) $c = 1{,}2 \cdot 10^{-5}$ mol/l in $CHCl_3$ bzw. in H_2O.

Im ersten Fall erhält man im Absorptionsbereich des Procains negative Extinktionswerte, weil infolge der Überführung eines Elektrons des Donators Procain in das tiefste unbesetzte, antibindende Molekülorbital des Acceptors Trinitrobenzol der ε-Wert erniedrigt wird. Das mit der Procainhydrochlorid-Coffein-Lösung aufgenommene UV-Differenzspektrum zeigt im Bereich der Procainabsorption eine 0-Linie, und es tritt der Absorptionsverlauf von Coffein auf. Die Überlagerung der einzelnen Banden einer Procain-Coffein-Lösung ist auch mit Hilfe der Derivativ-Spektroskopie nachweisbar[4].

Die 1. Ableitung kann man als graphische Darstellung der Steigung der Absorptionskurve in jedem beliebigen Punkt definieren. Infolgedessen führen die Wendepunkte des normalen Absorptionsspektrums zu Maxima oder Minima, und aus dem Maximum bzw. Minimum werden Nulldurchgänge. Die 2. Ableitung verhält sich zur 1. Ableitung entsprechend. Der Vorteil der 2. Ableitung liegt darin, daß zusammengesetzte Elektronenspektren erkannt werden können. Für die Procain-Coffein-Lösung ergibt sich daraus folgendes: Die Maxima und Minima entstammen den addierten Spektren der Einzelkomponenten. Die Maxima 287 und 236 und das Minimum 267 nm sind aus dem Coffein-Spektrum abzuleiten, während das Maximum 313 nm und das Minimum 293 nm auf das Procain zurückzuführen sind. Zusätzliche CT-Maxima sind nicht zu erkennen, und daher ist eine EDA-Wechselwirkung elektronenspektroskopisch nicht zu erfassen. Die UV-spektroskopische Untersuchung der Kombination Procainhydrochlorid-Theophyllin führte zu denselben Ergebnissen wie beim Coffein, so daß man zwischen den Alkylxanthinen und Procain eher Molekülassoziate aufgrund von elektrostatischen Kräften infolge Dipol-Dipol-Anziehung diskutieren sollte[5].



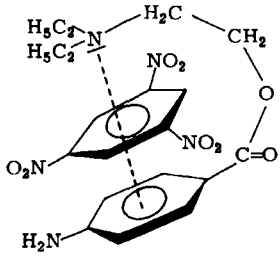
Ph 301.2

Abb. 2: UV-Spektren von Procain-Coffein in $CHCl_3$
Procain $c = 3{,}52 \cdot 10^{-5}$ mol/l; Coffein $c = 1{,}97 \cdot 10^{-5}$ mol/l
obere Hälfte der Abb.: Procain-Coffeinmischung, normales UV-Spektrum (——), 1. Abl. ($dE/d\lambda$) (....), 2. Abl. ($d^2E/d\lambda^2$) (- - - -);
untere Hälfte der Abb.: 2. Ableitung von Procain (-·-·-) und Coffein (---)

2. Umsetzung von Procain mit Polynitroaromaten

Die Bildung farbiger EDA-Komplexe von Alkaloiden und N-haltigen basischen Arzneisubstanzen mit σ- und π-Acceptoren wurde von verschiedenen Arbeitsgruppen untersucht und zur Detektion in der Dünnschichtchromatographie[6] und in der Hochdruckflüssigkeitschromatographie[7] eingesetzt. Aus diesem Grunde wurden die Polynitroaromaten 1,3-Dinitrobenzol, s-Trinitrobenzol und Pikrinsäure sowie Tetracyanochinodimethan, Chloranil, Tetracyanoethylen, Tetranitrofluorenon und Iod auf ihre Eignung für die Bestimmung von Procain in Gegenwart von Coffein (Impletol®) überprüft. Bei der Umsetzung von Procain mit Polynitroaromaten ist eine unterschiedliche Reaktivität zu beobachten. So führte die Umsetzung mit m-Dinitrobenzol sowohl in polaren als auch in

unpolaren Lösungsmitteln zu keinen Addukten. Da m-Dinitrobenzol zu den schwächeren Acceptoren zu zählen ist und nur mit Donatoren hoher Ionisierungsenergie EDA-Komplexe bildet, reicht das Ionisierungspotential des Procains nicht aus, um mit m-Dinitrobenzol einen EDA-Komplex zu bilden. Hingegen führt die Umsetzung mit s-Trinitrobenzol zu einem nichtionischen, kristallinen bei 76° schmelzenden CT-Komplex dessen Strukturvorschlag **1** von *Forster*[8] durch uns ^{1}H-NMR-spektroskopisch bestätigt werden konnte.



1

Da der Procain-Trinitrobenzol-Komplex (1 + 1) zu den schwächeren EDA-Verbindungen zählt, muß eine konzentrierte Lösung von beiden vermessen werden, bei der der Donatoranteil das Zweifache des Acceptoranteils beträgt. Aufgrund der Tieffeldverschiebung ergibt sich, daß der Charge-Transfer sowohl über den basischen Stickstoff in der Seitenkette als auch über den aromatischen Anteil des Procainmoleküls erfolgt.

Setzt man Procain mit Pikrinsäure um, so tritt Protonenübertragung von der Hydroxylgruppe der Pikrinsäure auf den basischen Stickstoff des Procains zum Monopikrat, im Pikrinsäureüberschuß zum Dipikrat (zusätzliche Salzbildung an der aromatischen Aminogruppe) ein[9].

3. Reaktionen von Procain mit Iod

Die Orangefärbung von Procain mit Iod als σ-Acceptor in Chloroform beruht auf einer EDA-Komplexbildung. Das Elektronenspektrum zeigt neben den Banden der Einzelkomponenten (Procain $\lambda_{max}^{CHCl_3}$: 288 nm, Iod $\lambda_{max}^{CHCl_3}$: 510 nm) ein CT-Absorptionsmaximum bei 360 nm, dessen Intensität proportional zur Konzentration des Procain-Donators wächst (Abb. 3).

Im NMR-Spektrum sind die Protonen des Donators gegenüber den Protonen im freien Donatormolekül deutlich zu tieferem Feld verschoben. Der Charge-Transfer verläuft über den basischen Stickstoff in der Seitenkette, denn die Umsetzung mit Benzocain führte zu keiner EDA-Komplexbande. Bei der Elektronenspektroskopie des EDA-Komplexes ist darauf zu achten, daß das verwendete Chloroform kein Ethanol enthält, denn in polaren Lösungsmitteln wie Ethanol ist die gelb gefärbte Lösung, die eine erhöhte Leitfähigkeit gegenüber der Komplexlösung aufweist, auf die Absorption des $I_3^{\ominus}$-Ions mit den Absorptionsmaxima bei 295 und 368 nm zurückzuführen. Das Periodid ist durch Polarisation des Iods im 1 + 1-EDA-Komplex entstanden. In Abhängigkeit vom Lösungsmittel zerfällt der Komplex mit ionischer Struktur in die freien Ionen[10].

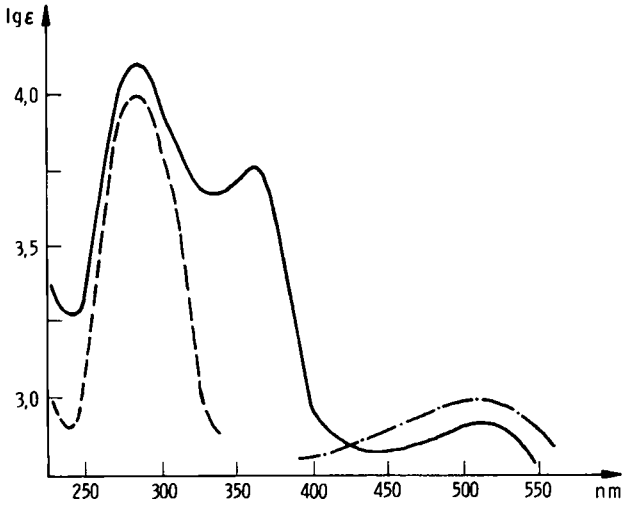
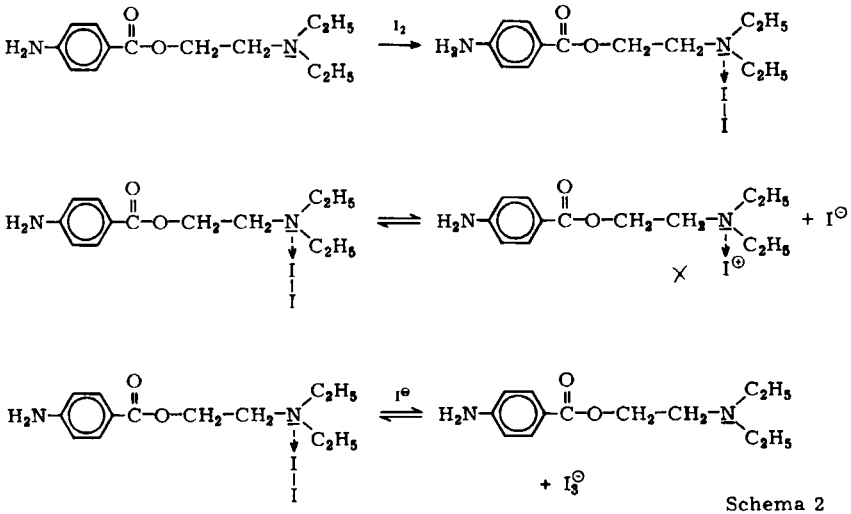


Abb. 3: Elektronenspektren des Procain-Iod-Komplexes (——) und seiner Komponenten Procain (- - -) und Iod (-·-·-) in $CHCl_3$.

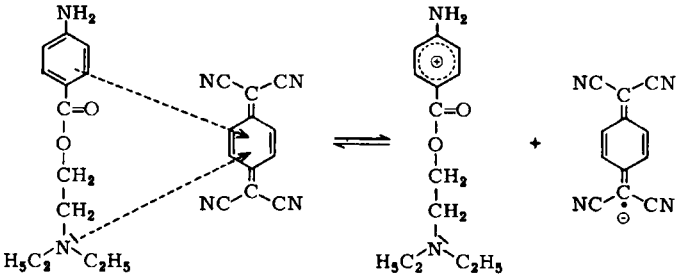


Schema 2

4. Wechselwirkungen von Procain mit verschiedenen π-Acceptoren

Die Umsetzung von Procain mit π-Acceptoren wurde in unpolaren und in polaren Lösungsmitteln durchgeführt. Dabei bilden sich in unpolaren Lösungsmitteln vornehmlich Charge-Transfer-Komplexe, während polarere Lösungsmittel, insbesondere Aceto-

nitril, eine Radikalionenbildung begünstigen. Wird Procain mit *7,7,8,8-Tetracyanochinodimethan (TCNQ)* in Chloroform umgesetzt, so steht die EDA-Komplexbildung im Gleichgewicht mit einer Radikalionenbildung. Im Elektronenspektrum ist das Absorptionsmaximum des CT-Komplexes (495 nm) neben den Maxima des TCNQ-Radikalanions (720–845 nm, vgl. Tab. 2) zu erkennen. Bei der Umsetzung in Acetonitril ist die blaugrüngefärbte Lösung auf die Absorption des TCNQ-Radikalanions zurückzuführen. Die intermediäre Bildung dieses Radikalanions über einen Charge-Transfer-Komplex wurde durch die ESR-Spektroskopie nachgewiesen. Die Aufspaltung im ESR-Spektrum kommt durch die Wechselwirkung des freien Radikalelektrons mit vier äquivalenten ^{14}N-Kernen mit $I = 1$ und vier äquivalenten Protonen mit $I = 1/2$ zustande. Die Linienbreite beträgt 125 mG; die Kopplungsparameter der einzelnen Kerne haben folgende Werte: $a_N^{(4)} = 0{,}9992$ G und $a_H^{(4)} = 1{,}413$ G, $\Delta H = 125$ mG. Der g-Faktor des Radikals wurde an den des 2,6-Di-tert.butyl-4-butoxy-phenoxyls angeschlossen und zu $g = 2{,}00261$ bestimmt[11].

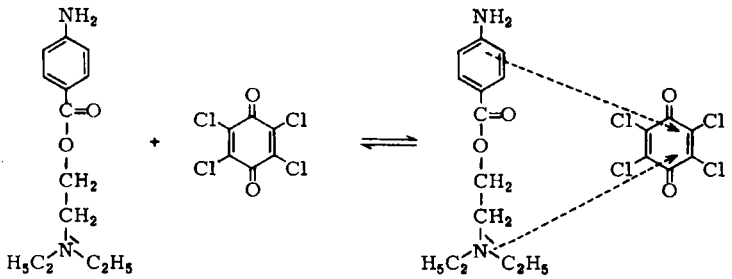


Schema 3

Bei der Umsetzung von Procain mit *Chloranil* in Chloroform entsteht eine blaugefärbte Lösung (λ_{max}: 660 nm), aus der schicht- und säulenchromatographisch ein EDA-Komplex isoliert wurde. Die spektroskopischen Merkmale stehen im Einklang mit der Theorie der CT-Komplexe. Das IR-Spektrum erweist sich als eine additive Überlagerung der Komponentenspektren, und im ^1H-NMR-Spektrum sind die Protonen des Donators infolge des Charge-Transfers von Procain auf Chloranil tieffeldverschoben. Die Acetonitrillösung des EDA-Komplexes zeigt ebenso wie die Lösung von Procain und TCNQ in Acetonitril im Elektronenspektrum neben den CT-Absorptionsmaxima auch die Maxima des Chloranil-Radikalanions bei 420 und 450 nm[12]. Vergleichende elektronenspektroskopische und ESR-spektroskopische Untersuchungen des Chloranil-Radikalanions bestätigen, daß im polaren Lösungsmittel Acetonitril die Radikalionen in einem Gleichgewicht mit einem CT-Komplex stehen.

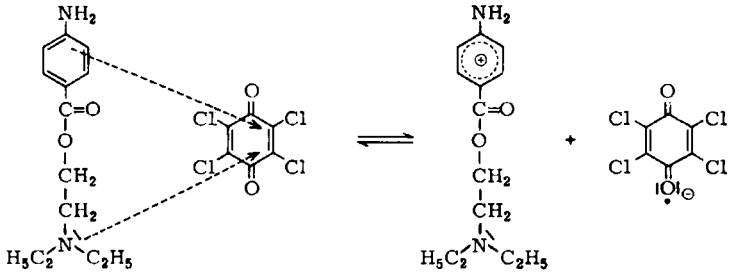
Mit *Tetracyanoethylen (TCNE)* als Acceptor erhält man in Chloroform eine gelbgefärbte Lösung, deren breites unsymmetrisches Absorptionsmaximum bei 375 nm für einen EDA-Komplex typisch ist. Die Komplexbildungskonstante wurde mit 1,79 l/mol bestimmt.

Die Umsetzung von Procain mit *Tetranitrofluorenon (TeNF)* verläuft analog der Umsetzung mit Chloranil und TCNQ. In Abhängigkeit vom Lösungsmittel tritt neben der CT-Komplex- ($\lambda_{max}^{CH_3OH}$: 490 nm) eine Radikalanionenbildung ($\lambda_{max}^{CH_3CN}$: 535 nm) auf. Das

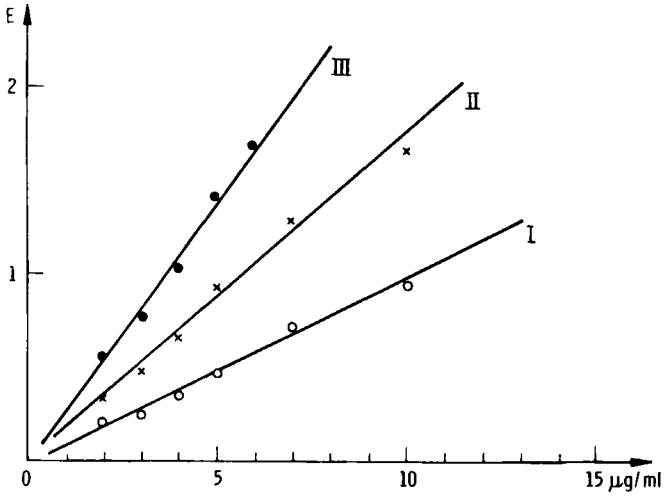


EDA-Komplex

Schema 4



in Acetonitril: Radikalionen



Ph 301.4

Abb. 4: Eichgeraden des Procains

I = $TeNF^{\cdot}$; $\lambda_{max}^{CH_3CN}$ = 535 nm; lgε = 3.15 (y = 0,099x − 0,021, s_{xy} = 0,267)

II = $TCNQ^{\cdot-}$; $\lambda_{max}^{CH_3CN}$ = 745 nm; lgε = 2.96 (y = 0,17x + 0,017, s_{xy} = 0,456)

III = Procain-Iod-Komplex; $\lambda_{max}^{CH_3CN}$ = 360 nm; lgε = 3.64 (y = 0,284x −0,046, s_{xy} = 0,402)

IR-Spektrum des aus Tetrachlorkohlenstoff isolierten Komplexes addiert sich aus den Spektren der Einzelkomponenten, und das ^{1}H-NMR-Spektrum weist die charakteristischen Tieffeldverschiebungen der Methyl- und Methylengruppen im Procain und die Hochfeldverschiebungen des TeNF auf. Die Bildung des violettgefärbten TeNF-Radikalanions in Acetonitril beruht auf einer raschen Dissoziation des wahrscheinlich zuerst entstehenden CT-Komplexes. Die ESR-spektroskopischen Merkmale eines hergestellten TeNF-Radikalanions bestätigen eine Radikalanionenbildung im polaren Lösungsmittel.

5. Die quantitative Bestimmung von Procain neben Coffein

Zur photometrischen Bestimmung, die auf einer Extinktionsmessung beim Absorptionsmaximum des EDA-Komplexes bzw. des Acceptor-Radikalanions beruht, waren die Umsetzungen von Procain mit Iod in Chloroform sowie mit TCNQ und TeNF in Acetonitril am besten geeignet (Abb. 4)[13].
Man kann so 10^{-5} bis 10^{-6}-M Procainlösungen quantitativ bestimmen.

6. Die dc-Detektion von Procain zur Unterscheidung von anderen Lokalanästhetika, Basen und p-Hydroxybenzoesäuremethylestern

Die untersuchten Farbstrukturen von Procain mit den π-Acceptoren und mit Iod eignen sich auch zur dc Detektion und zur Unterscheidung – neben Coffein und p-Hydroxybenzoesäuremethylester – von anderen Lokalanästhetika wie Benzocain, Tetracain, Lidocain, von den Basen Promethazin, Meclozin und Bamipin, sowie von den Alkaloiden Reserpin, Codein, Morphin, Atropin, Papaverin, Chinin und Ephedrin. Als Fließmittel wurde Chloroform-Methanol-konz. Ammoniak (85+14+1) gewählt[14]. Die unterschiedlichen Anfärbungen und Rf-Werte sind der Tab. 1 zu entnehmen.

Die Farbtöne der Procainflecke nach Besprühen des DC mit TCNQ und Chloroform unterscheiden sich von denen, die man durch die Wechselwirkungen in Lösung erhält. Ähnliche Beobachtungen machten *Rücker* und *Taha*[6] beim Besprühen von Alkaloiden mit einer TCNQ-Lösung in Acetonitril. Hierfür kann man Sekundärreaktionen der ursprünglichen Molekülkomplexe und Radikale verantwortlich machen.

Experimenteller Teil

UV/Vis: Beckman Spectrophotometer Modell 24 und DB-GT. *Derivativspektren*: Beckman Spectrophotometer Modell 25 mit Derivativzusatz der Serie 30. *IR*: Spectrophotometer Beckman 4250. *^{1}H-NMR*: 80 MHz-Spektrometer Bruker WP 80. *MS*: CH 7 Varian MAT. *ESR*: Varian E 12, Spektrensimulation mit Varian Datensystem S-122. *Elementaranalysen*: Fa. Beetz, Kronach. Die Berechnung der Komplexbildungskonstante (K_{DA}) erfolgte über die Benesi-Hildebrand-Gleichung.

Tab. 1: *Farben der DC-Flecke von Procain und anderen Substanzen nach Besprühen mit einigen Acceptor-Lösungen*

v = violett, w = weiß, g = gelb, gr = grau, go = goldfarben, gn = grün, o = orange, r = rot, bl = blau, br = braun

	TeNF*	TCNE	Chloranil	TCNQ	Iod	TNB	Rf-Wert***
Procain	br	g		r	g	r	0,5
Benzocain	br	g	v	o-r	g	g	0,65
Tetracain	v	g	b	b	g	o	0,60
Lidocain	g	w		o-g	g		0,75
Nipagin M		g(s)	o-g(s)	o	g(s)		0,53
Oxedrin	g-b		o-g		g(s)		0,05
Coffein	g(s)		o(s)	o(s)			0,61
Promethazin	gn	g-gn	bl-gn	br(s)	gr	br	0,65
Meclozin	g			g-gn(s)			0,80
Bamipin	gr	r	bl	bl	g	o-br	0,7
Reserpin	o	g	gn	gn	g-br	br	0,75
Codein	gr		gr**	g-go	g		0,42
Morphin	o	g**	o-br**	b			0,2
Atropin	gn-gr		br-v	w-g			0,19
Papaverin	br	g(s)	br-v	g-go	g	g	0,73
Chinin	v			g-go			0,38
Ephedrin	br-v	w	g	g-gn		r	0,2

(s) schwach gefärbt
* die Farben ergeben sich auf einem blau-grünen Hintergrund
** die Farbe erscheint kräftiger nach Erhitzen der Platte im Trockenschrank bei 60°
*** Fließmittel: $CHCl_3$ + CH_3OH + konz. NH_3 = 85 + 14 + 1
Laufstrecke: 15 cm, relat. Feuchte: ~50 %.

1 *aus Procain und s-Trinitrobenzol*

Je $2 \cdot 10^{-3}$ M Lösung von Procain und s-Trinitrobenzol in 100 ml CCl_4 werden unter kräftigem Rühren und unter Rückfluß 30 min erhitzt. Nach 60 min. Abkühlen wird der rotbraune Niederschlag abfiltriert und mit absol. CCl_4 und absol. Ether ausgewaschen. Man erhält aus Cyclohexan rostbraune Kristalle mit Schmp. 76°. Ausb. 60 % d.Th. $C_{19}H_{23}N_5O_8$ (449,4) Ber. C 50,7 H 5,12 N 15.6 O 28,5; Gef. C 50,6 H 5,20 N 15,4 O 29,1. UV(n-Hexan): $\lambda_{max}(lg\varepsilon)$ = 230 (4.3), 290 (3.8), 500 (2.2)nm. – ^{1}H-NMR($CDCl_3$): c = $2 \cdot 10^{-1}$ mol/l Procain und $1 \cdot 10^{-1}$ mol/l s-Trinitrobenzol) : δ (ppm) = 9.37 (s; 3H aromat.), 8.00 und 6.78 (A_2B_2-Aufspaltung; J=8,75Hz, 4H aromat.), 4,46 (t; J=7,5Hz, -CH_2-O-CO-), 2,81 (t; J=7,5Hz, =N-$\underline{CH_2}$-CH_2), 2.63 (q), 1.36 und 1.09 (t; J=7,5Hz) (-N(CH_2-CH_3)$_2$).

Procainmonopikrat und -dipikrat nach DAB 7-DDR

$C_{19}H_{23}N_5O_9$ (465,3) Ber. C 49,0 H 4,93 N 15,1 O 30,9 Gef. C 49,2 H 4,89 N 15,3 O 30,7. Schmp.: 134°. – ^{1}H-NMR (Aceton-d_6): δ (ppm) = 8.75 (s; 2H aromat; Pikrat), 7.70 und 6.64 (A_2B_2-Aufspaltung; J=8, 75Hz, 4H aromat.), 4.95 (s; NH), 4.73 (t; J=5Hz -CH_2-O-CO-) 3.81 (s; NH^+), 3.61 (q) und 1.47

(t; J=7, 5Hz) (-CH_2-N(CH_2-CH_3)$_2$). $C_{25}H_{26}N_8O_{16}$ (694.3) Ber. C 43,2 H 3,71 N 16,1 O 36,9 Gef. C 43,3 H 3,73 N 15,9 O 36.9. – ^{1}H-NMR (Aceton-d_6): δ(ppm)=8.85 (s; 4H aromat.; Pikrat), 8.21 und 7.57 (A_2B_2-Aufspaltung; J=8,75Hz, 4H aromat.), 4.70–4.95 (m; $NH^{\oplus}$, -CH_2-O-CO-), 3.81 (m; $NH^{\oplus}$), 3.61 (q) und 1.47 (t; J=7.5Hz) (-CH_2-N(CH_2-CH_3)$_2$).

CT-Komplex aus Procainbase und Iod

2 mmol Procainbase werden mit frisch sublimiertem I_2 und 100 ml wasserfreiem n-Heptan bei 25° 30 min gerührt. Aus der violett gefärbten Lösung scheidet sich ein rotbraunes Öl ab, das nach dem Dekantieren und Auswaschen mit n-Heptan über P_2O_5 getrocknet wird. $C_{13}H_{20}N_2O_2I_2$ (490,1) Ber. C 31,8 H 4,10 N 5,7 O 6,5 I 51,8 Gef. C 31,2 H 4,20 N 5,8 O 6,6 I 52,0. – MS (70e V): m/e = 254 (98% M^+/I_2) und 236 (12% M^+/Procain). – ^{1}H-NMR (CD_3OD): δ (ppm) = 7.90 und 6.87 (A_2B_2-Aufspaltung; J = 8, 75 Hz, 4H aromat.), 4.66 (t;J=7Hz,-CH_2-O-CO-), 3.59 (m) und 1.40 (t; J = 7,5 Hz, (-CH_2-N(CH_2-CH_3)$_2$)

Procainperiodid aus Procainhydrochlorid und Iod

50 mg Procainhydrochlorid werden in 20 ml H_2O gelöst und mit 5 ml Iodlösung (3,0 g I_2/1,5 g KI/3,0 g H_2O und 92,5 g C_2H_2OH) versetzt. Es fällt zunächst ein gelbbrauner feinkristalliner Niederschlag aus, der sich allmählich ölig abscheidet. Nach dem Dekantieren der wäßrig-alkoholischen Phase wird mit $CHCl_3$ extrahiert und nach präp. DC ($CHCl_3$ + CH_3OH + konz. NH_3 = 80 + 14 + 1) mit Methanol eluiert und i. Vak. zur Trockne eingeengt. $C_{13}H_{21}N_2O_3I_3$ (618,0) Ber. C 24,2 H 3,31 N 4,5 O 5,1 I 62,9 Gef. C 24,0 H 3,23 N 4,4 O 5,0 I 63,1. – UV (Methanol):λ_{max} = 365, 295 nm. IR (KBr): 3430, 3150 (NH), 2750, 2650 cm^{-1} ($NH^{\oplus}$).

Tab. 2: *Absorptionsmaxima (nm) in 10^{-5} M Lösungen von Procain und TCNQ*

Acetonitril	280	350, 390	495	645, 675	720, 750, 770, 820, 845
$CHCl_3$	280	350, 390	495	–	750, 770, 820, 845
Benzol	280	360	–	–	–
CCl_4	280	360	–	–	–

TCNQ-Radikalanion

Zu einer siedenden Lösung von 1,6 g (6 mmol) TCNQ in 125 ml Acetonitril gibt man eine heiße Lösung von 0,5 g KI in 50 ml Acetonitril. Die schwarzblau ausfallenden Nadeln werden mit einer eisgekühlten Acetonitril-Lösung und dann mit einer Dichlormethanlösung nachgewaschen. Das Produkt wird i. Vak. getrocknet und aufbewahrt. ESR-Messung: Meßbereich 20 G, Modulationsamplitude 40 mG, Meßzeit 8 min.

ESR-Messung der Umsetzung von Procain mit TCNQ

Äquimolare Mengen ($1{,}5 \cdot 10^{-4}$ mol) Procain und TCNQ werden in 100 ml Acetonitril gemischt und nach kräftiger Stickstoff-Spülung ESR-spektroskopisch untersucht. Das paramagnetische Verhalten der Acetonitril-Meßlösung liefert bei der Aufnahme des ESR-Spektrums gegenüber einer ethanolischen oder $CHCl_3$-Lösung das bessere Meßergebnis. Meßbereich 20 G, Modulationsamplitude 20 mG, Meßzeit 8 min.

Umsetzung von Procain mit Chloranil

Zur Isolierung des blaugefärbten EDA-Komplexes wurden kalt gesättigte Lösungen von Procain und Chloranil in getrocknetem Chloroform unter Rühren gemischt und 30 min unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung der Reaktionslösung trennt man die tiefblaugefärbte Lösung sc mit Chloroform als Elutionsmittel. Nach Abziehen des Elutionsmittels erhält man ein blaues Pulver mit Schmp. 175°. $C_{19}H_{20}N_2O_4Cl_4$ (482,2) Ber. C 47,3 H 4,14 N 5,8 O 13,3 Cl 29,5 Gef. C 47,9 H 4,09 N 6,1 O 13,3 Cl 29,0. – UV(CH_3CN): λ_{max}(lgε): 290(4.4), 350(3.45), 420(3.0), 450(3.2), 660 nm (3.15). – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.87 und 6.65 (A_2B_2-Aufspaltung, J=8,75 Hz, 4H aromat.), 4.50 (t; J=7Hz, -CH_2-O-CO-), 3.60 (t; J=7Hz, -N-$\underline{CH_2}$-CH_2-) 3.42 (q) und 1.30 (t; J=7,5Hz) (-N(CH_2-CH_3)$_2$). ESR(C_2H_5OH): g-Faktor 2.00568, Meßbereich 20 G, Modulationsamplitude 400 mG, Meßzeit 4 min.

Umsetzung von Procain mit TeNF

Kalt gesättigte Lösungen von Procain und TeNF in wasserfreiem Dioxan werden unter Rühren gemischt und 20 min unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen scheiden sich rotbraune Kristalle ab, die man mit Ether wäscht und über P_2O_5 trocknet. Schmp. 105°. $C_{26}H_{24}N_6O_{11}$ (596,5) Ber. C 52,3 H 4,02 N 14,1 O 29,5 Gef. C 52,0 H 4,41 N 14,3 O 29,3. – ^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ (ppm) = 8.80 und 8,72 (d; J = 2Hz, 4H aromat.; TeNF), 7.89 und 6.68 (A_2B_2-Aufspaltung; J = 8,75 Hz, 4 H aromat.), 4,35 (t; J = 8,75 Hz, -CH_2O-CO-) 2.78 (m) und 1.11 (t; J = 7,5Hz) (-CH_2-N(CH_2-CH_3)$_2$). ESR (mM Lösungen in CH_3CN): $a_N^{(4)}$ = 0,293 G, $a_H^{(2)}$ = 0,652 G, ΔH = 100 mG, Meßbereich 10 G, Modulationsamplitude 125 mG, Meßzeit 4 min. Das ESR-Vergleichsspektrum in CH_3CN wurde mit einem TeNF-Radikalanion vermessen, das aus TeNF und Glucose in 3N-methanol. NaOH erhalten wurde. DC-Sprühreagenzien: 0,1proz. Lösungen von TCNQ, Iod und Trinitrobenzol in $CHCl_3$, 0,2proz. Lösungen von TCNQ, TeNF und Chloranil in CH_3CN.

Literatur

1 Aus der Dissertation *W. Mayer*, Tübingen 1980.
2 K.-A. Kovar und W. Mayer, Pharm. Unserer Zeit *8*, 46 (1979).
3 Th. Eckert, Arch. Pharm. (Weinheim) *295*, 233 (1962).
4 G. Talsky, L. Mayring und H. Kreuzer, Angew. Chem. *90*, 840 (1978).
5 M. Donbrow und Z.A. Jan, J. Pharm. Pharmacol. *17*, 129 (1965); vgl. hierzu H. Stamm, Arch. Pharm. (Weinheim) *302*, 174 (1969).
6 G. Rücker und A.M. Taha, J. Chromatogr. *132*, 165 (1977).
7 H.S.J. Tan, E.D. Gerlach und A.S. Dimattio, J. Pharm. Sci. *66*, 766 (1977).
8 R. Forster, Organic Charge-Transfer Complexes, Academic Press, S. 361, London – New York 1969.
9 DAB 7-DDR.
10 vgl. hierzu L.F. Audrieth und E.L. Birr, J. Am. Chem. Soc. *55*, 668 (1933) und C. Reid und R.S. Mullikan, J. Am. Chem. Soc. *76*, 3869 (1954).
11 K. Scheffler und H.B. Stegmann, Ber. Bunsenges. Phys. Chem. *67*, 864 (1963).
12 vgl. N. Sakai, J. Shirotani und S. Minomura, Bull. Chem. Soc. Jpn. *44*, 675 (1971).
13 vgl. A.M. Taha, A.K.S. Ahmad, G.S. Gomaa und H.M.El-Fatatry, J. Pharm. Sci. *63*, 1853 (1974).
14 H. Auterhoff und K.-A. Kovar, Identifizierung von Arzneistoffen, 3. Aufl., Wissenschaftl. Verlagsges, Stuttgart 1977. 0,3 %,

[Ph 301]