

durch Bestrahlung eines auf dem gleichem Bogen mitlaufenden, weniger breiten Leitchromatogrammes festgelegt.

Das Verfahren erwies sich sehr wertvoll bei Studien über den Verlauf der partiellen Hydrierung von Mutterkornalkaloiden, zur Reinheitsprüfung der im Handel befindlichen Dihydroalkaloidsalze und auch der entsprechenden pharmazeutischen Spezialitäten.

Experimenteller Teil¹

Papierchromatographie: Kammer: *Desaga* Entwicklungskammer Nr. 310; Höhe 500 m; \varnothing 250 mm; mit 250 ml Scheidetrichter.

Papier: *Schleicher* und *Schüll* 2043b glatt; 15×45 cm Bogen

Imprägnierungsflüssigkeit: Zum Imprägnieren wurde eine Mischung von 40 ml Formamid (*E. Merk*) + 60 ml Äthanol, rein (96%ig) verwendet. Nach der Imprägnierung wurden die Bogen 20 bis 30 Minuten bei Zimmertemperatur aufgehängt.

Aufgetragene Menge: Bei kleinen Mengen wurden 1 bis 20 γ pro Alkaloid punktförmig und bei größeren Mengen 100 bis 300 γ bandförmig aufgetragen. Sie wurden zuvor 0,1%ig in einem Gemisch von Methanol und Methylenchlorid 1 : 1, V/V gelöst.

Lösungsmittelgemisch: Zur Trennung der hydrierten Alkaloide wurde eine Mischung von gleichen Volumteilen reinem Benzol und Chloroform (DAB 6) verwendet. Es wurde nach der absteigenden Methode gearbeitet. Die Entwicklungskammer wurde 12 Stunden vor Beginn der Chromatographie durch Beschicken der Bodenschale mit diesem Gemisch gesättigt. Die Laufstrecke betrug 35 cm. Hierfür werden etwa 4 bis 5 Stunden benötigt.

Erkennung der getrennten Dihydroalkaloide: Zur Sichtbarmachung wurden die Chromatogramme entweder mit einer Überhochdruckquecksilberdampf-Entladungslampe „*Philips*“ HPW 125 W im Abstand von 15 bis 20 cm, 20 bis 30 Minuten bestrahlt oder dem Licht einer Höhensonne „*Hanau*“, Modell S 500, für 10 bis 20 Minuten im Abstand von 50 bis 70 cm ausgesetzt.

Anschrift: Prof. Dr. H. Rochelmeyer, Direktor d. Pharmazeutischen Inst. d. Universität Mainz.

1633. Milan Čeladník, Karel Palát, Aleš Sekera und Čeněk Vrba

Studien über Lokalanästhetica XIV*)

Thioanaloge einiger substituierter basischer Propiophenone

Mitteilung aus dem Institut für pharmazeutische Chemie der Masaryk-Universität und aus dem Pharmakologischen Institut der Fakultät für Veterinärmedizin, Brno (Tschechoslowakei).

Eingegangen am 24. Juni 1957

In der vorangehenden Mitteilung¹⁾ wurde die Darstellung einer Reihe von Falcainderivaten beschrieben und über die Ergebnisse der pharmakologischen Prüfung berichtet.

In Fortsetzung des Studiums dieser Stoffklasse, haben wir im Rahmen der Suche nach weniger toxischen Derivaten β -(4'-Morpholino)-4-propoxypropiophenon (S 143) und seine drei Thioanaloge (S 149, S 160 und S 161) hergestellt. Wir

*) XIII. Mitteilung: Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 290, 194 (1957).

¹⁾ M. Čeladník, K. Palát, A. Sekera, Č. Vrba, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 290, 194 (1957).

gingen von der bekannten Tatsache aus, daß Morpholin vom Standpunkt der Toxizität eine besonders günstige Komponente darstellt und daß Thioanaloge sauerstoffhaltiger Derivate oft außer niedrigerer Toxizität gleichzeitig erhöhte Wirksamkeit aufweisen, was schließlich auch Profft²⁾ in einer Reihe lokalanästhetisch wirksamer substituierter basischer Propiophenone bestätigte.

Die basischen Propiophenone wurden durch Mannichsche Kondensation, analog wie in der vorangehenden Mitteilung¹⁾ beschrieben ist, synthetisiert. Die nötigen Zwischenprodukte wurden durchwegs nach in der Literatur angeführten Methoden hergestellt.

Bei Endpräparaten wurde die relative Aktivität bei Oberflächen- und Infiltrationsanästhesie durch Aufsuchen und Vergleich gleichwirksamer molarer Konzentrationen der Standard (Cocain m/100, Procain m/50) bestimmt. Die Toxizität wurde durch Ermittlung von LD 50 bei weißen Mäusen nach subkutaner Verabreichung gemäß der Kärber-Methode³⁾ studiert.

Die pharmakologischen Endwerte, welche in Tabelle 2 angeführt sind, haben die Richtigkeit unserer eingangs erwähnten Erwägungen bestätigt. Die Thioanaloge erwiesen sich durchwegs weniger toxisch als die sauerstoffhaltigen Präparate, wobei ihre Wirksamkeit in den meisten Fällen noch größer ist. Als besonders vorteilhaft zeigte sich der Ersatz des Morpholinteiles der Moleküle durch p-Thiazan, was aus einem Vergleich der Wirksamkeit der Stoffe S 143 und S 149 bzw. S 160 und S 161 deutlich hervorgeht. Von den hergestellten Verbindungen scheint uns S 149 der günstigste Stoff zu sein; er nähert sich in seiner Wirksamkeit bei Oberflächen- und Infiltrationsanästhesie dem Falicain und ist dabei viermal weniger toxisch.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden auf dem Kofler-Block bestimmt und sind korrigiert. Die zur Analyse bestimmten Stoffe wurden 24 Stunden über P₂O₅ im Vakuum einer Ölkapselpumpe getrocknet.

p-Thiazan

64 g (0,4 Mol) technischen Bis-(2-chloräthyl)-sulfids wurden 5 Stunden lang im Autoklav mit 340 ml 12%iger wasserfreier äthanolischer Ammoniakgaslösung auf 100° erwärmt. Hierauf wurde der entstandene Niederschlag abfiltriert und das Filtrat fraktioniert destilliert. Es wurden 14,3 g (35%) p-Thiazan-Base, Sdp. 171°, erhalten, nach Literaturangabe⁴⁾ Sdp. 169.

Hydrochlorid Smp. I—174°, II—179° aus Äthanol (dimorph.). Davies⁴⁾ gibt Smp. 160—165° an.

C ₄ H ₁₀ NCIS (139,65)	Ber.: N 10,08%	Gef.: N 9,73%
	Ber.: Cl 25,39%	Gef.: Cl 25,46%
	Ber.: S 22,98%	Gef.: S 23,00%

²⁾ E. Profft, Chem. Techn. 5, 239 (1953).

³⁾ J. H. Burn, Biologische Auswertungsmethoden, Berlin 1937, S. 29.

⁴⁾ W. Davies, J. chem. Soc. [London] 117, 306 (1920).

Thiophenol

wurde nach einer für Thiosalicylsäure angewandten Methode⁵⁾ hergestellt und durch Wasserdampfdestillation isoliert und rektifiziert.

Ausbeute 34%, Sdp. 91°/40 mm (Literatur⁶⁾) gibt Sdp. 169,5° an).

Propyl-phenyl-thio-äther

21 g (0,19 Mol) Thiophenol wurden in alkoholischer Kaliumäthanolatlösung (7,5 g Kalium in 200 ml wasserfreiem Äthanol) gelöst und mit 34,5 g (10,2 Mol) Propyljodid versetzt. Nach achtstündigem Kochen wurde der entstandene Niederschlag abfiltriert und das Äthanol abdestilliert. Der Rückstand wurde über Natriumsulfat getrocknet und bei vermindertem Druck fraktioniert.

Ausbeute 24,9 g (86%). Sdp. 90°/3 mm (Literatur²⁾) gibt Sdp. 120-122/15 mm an).

4-Propylthioacetophenon

Dieses wurde in 27% Ausbeute aus Propylphenylthioäther und Acetanhydrid in Gegenwart von wasserfreiem ZnCl₂ nach

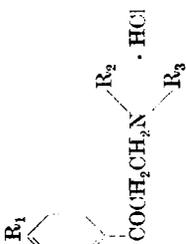
⁵⁾ Org. Syntheses, Coll. Vol. II., S. 580, Willey, New York 1947.

⁶⁾ E. Bomgeois, Ber. dtsh. chem. Ges. 28, 2319 (1895).

⁷⁾ E. Profft, F. Runge, A. Jumar, J. prakt. Chem. (4) 1, 73 (1954).

⁸⁾ H. Najer, P. Chabrier, R. Giudicelli, Bull. soc. chim. France 1956, 613.

Tabelle I
Ausbeuten, Konstanten und Analysen der bereiteten Endpräparate

Präp. Nr.				Ausbeute %	Smp. (Lösungsmittel)	Analyse Berechnet Gefunden		
	R ₁	R ₂	R ₃			N %	Cl %	S %
S 143	n C ₃ H ₇ O	—	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ —	62	178—179* (Äthanol)	4,46	11,30	9,72
S 149	n C ₃ H ₇ O	—	CH ₂ CH ₂ SCH ₂ CH ₂ —	67	184 (Äthanol)	4,37	11,30	9,73
S 160	n C ₃ H ₇ S	—	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ —	82	175 (Aceton)	4,25	10,75	9,72
S 161	n C ₃ H ₇ S	—	CH ₂ CH ₂ SCH ₂ CH ₂ —	71	168—169 (Aceton)	4,14	10,79	9,75
						4,05	10,25	18,54
						4,01	10,45	18,60

*) Die Literatur führt 176—177²⁾) und 196⁶⁾) an.

einer in der vorangehenden Mitteilung¹⁾ bei der Darstellung von Alkoxyacetophenonen beschriebenen Methode gewonnen. Sdp. 120—125°/2—3 mm. Smp. 33° (Literatur gibt Smp. 33°, Sdp. 174—177°/14 mm²⁾ und Smp. 31°, Sdp. 157—160°/13 mm⁷⁾ an).

Hydrochloride Mannichscher Basen

Die Endprodukte wurden durch Mannichsche Kondensation von substituierten Acetophenonen, Paraformaldehyd und Hydrochloriden sekundärer cyclischer Amine nach einer in der vorangehenden Mitteilung¹⁾ angewandten Methode hergestellt. Ausbeuten, Konstanten und Analysen dargestellter Stoffe sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

Zusammenfassung

In der Reihe der lokalanästhetisch wirksamen basischen Propiophenone wurden β -(4'-Morpholino)-4-propoxypropiophenon (S 143) und seine drei Thioanaloga durch die *Mannich*-Kondensation hergestellt und pharmakologisch geprüft. Thio-derivate erwiesen sich durchwegs weniger toxisch als die sauerstoffhaltigen Präparate, wobei ihre Wirksamkeit in den meisten Fällen noch größer ist. Von den hergestellten Stoffen scheint β -(4'-Thiazano)-4-propoxypropiophenon (S 149) der günstigste zu sein, da er in seiner Wirksamkeit bei Oberflächen- und Infiltrationsanästhesie dem Falcain nahekommt und dabei viermal weniger toxisch ist.

Tabelle 2

Ergebnisse der pharmakologischen Prüfungen

Präparat Nr.	Relative Aktivität bei		LD 50 s. c. mg/kg
	Oberflächen- anästhesie	Infiltrations- anästhesie	
S 143	4,4	2,3	250
S 149	16	18	280
S 160	3	11,6	540
S 161	14,7	5,9	>1100*
S 142 (Falcain)	16	22,4	70
Kokain	1	3,6	125
Prokain	0,15	1	630

*) Infolge geringer Löslichkeit war es nicht möglich, höhere Dosen als 1100 mg pro 1 kg zu prüfen, welche noch stets LD 0 sind.

Anschrift: Dr. Milan Čeladník, Brno XY, Nopova 70a (Tschechoslowakei).