

SUMMARY

All the products obtained by ozonolysis of (+)- Δ_3 -carene and further degradation are different from those described in 1927 by SEMMLER and VON SCHILLER. The substances obtained by the present authors have *cis*-structures.

Laboratoires de Recherches de L. GIVAUDAN & CIE, S.A.,
Vernier-Genève

73. Basische Ester und Amide 3-substituierter Cinchoninsäuren

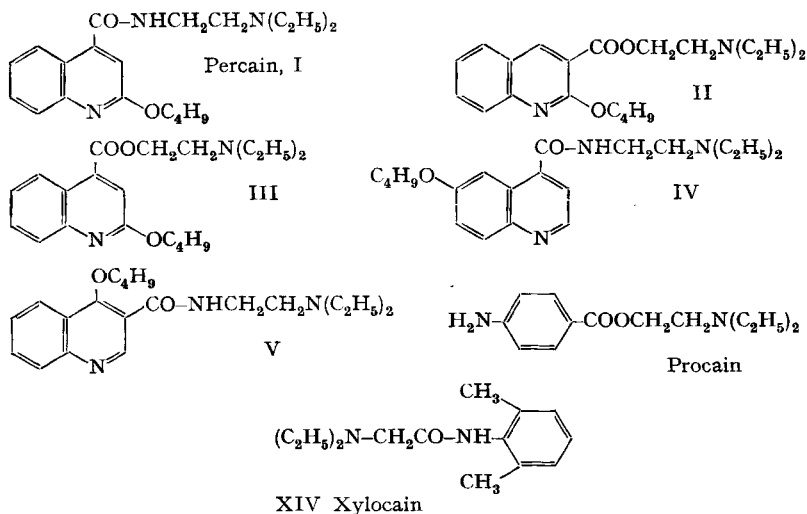
5. Mitteilung über Lokalanästhetika¹⁾

von Marc Häring und Günther Stille

(16. II. 1961)

Aus vorangegangenen Untersuchungen^{1) 2)} hatte sich ergeben, dass Lokalanästhetika der Benzolreihe besonders dann eine günstige Wirkung, Toxizität und Gewebsverträglichkeit aufweisen, wenn im Benzolring in beiden *ortho*-Stellungen zur basischen Seitenkette geeignete Substituenten vorhanden sind, und wenn ferner das basische N-Atom einem *Pyrrolidin*ring angehört. Es erschien uns von Interesse, diese beiden konstitutionellen Regeln auch in der Gruppe der Cinchoninsäure-Derivate, der das bekannte Lokalanästhetikum Percain® (I, 2-Butoxycinchoninsäure-diäthylamino-äthylamid)³⁾ angehört, anzuwenden.

Versuche, durch eine Verlegung der Butoxygruppe und/oder der Säureamidgruppe die Percainmolekel im Sinne einer Verbesserung der pharmakologischen Eigenschaften



¹⁾ M. HÄRING, *Helv.* 42, 1916 (1959); *Arzneimittelforsch.* 10, 475 (1960); *Helv.* 43, 104 (1960); M. HÄRING, G. STILLE & TH. WAGNER-JAUREGG, *Arzneimittelforsch.* 11, (1961), im Druck.

²⁾ L. GOLDBERG, *Acta physiol. scand.* 18, 1 (1949); P. KÖLZER & K. WEHR, *Arzneimittelforsch.* 8, 275 (1958).

³⁾ K. MIESCHER, *Helv.* 15, 163 (1932).

ten⁴⁾ umzugestalten, wurden verschiedentlich unternommen. So fanden WOJAHN & KRAMER⁵⁾, dass 2-Butoxychinolincarbonsäure-(3)-diäthylaminoäthylester (II), bei welchem die Ester- und die Butoxy-Gruppe zueinander ortho-ständig sind, oberflächenanästhetisch noch etwas wirksamer ist als der isomere Ester III, welcher das Esteranalogon des Percains darstellt. Dies kann als weiteres Beispiel für den wirkungsverstärkenden Einfluss von ortho-Substituenten angesehen werden. MIURA⁶⁾ stellte die Verbindung IV dar, welche die Butoxygruppe statt im Pyridin- im Benzol-Ring enthält. IV ist nach MIURA am Kaninchenauge nur etwa halb so wirksam, aber andererseits etwa 4,5mal weniger toxisch als I. Die Verbindung V hingegen, die in neuerer Zeit von TAKAHASHI & SENDA⁷⁾ hergestellt und pharmakologisch geprüft wurde, besitzt nicht einmal ganz die ohnehin schwache oberflächenanästhetische Wirkung des Procains (p-Aminobenzoesäure-diäthylaminoäthylester).

Es stellte sich uns die Frage, ob durch die Anwendung des 2,6-Substitutionsprinzips^{1) 2)}, welches auch dem Xylocain (Lidocain[®], Diäthylaminoessigsäure-2,6-dimethylanilid XIV) zugrundeliegt, im Falle der Percainmolekel eine Verbesserung dessen Eigenschaften möglich ist. Da in der Molekel des Percains bereits die eine ortho-Stellung der Säureamidgruppe durch den angegliederten Benzolring besetzt ist, hatten wir lediglich die Butoxygruppe von der ursprünglichen 2-Stellung in die noch unbesetzte 3-Stellung zu verlegen, um zu einer di-ortho-substituierten Verbindung zu gelangen. Zum Vergleich untersuchten wir auch die Pyrrolidinanaloga von I und dessen Stellungsisomerem XXVI, sowie die den Amiden entsprechenden Ester und deren Pyrrolidinanaloga. Ferner führten wir zusätzlich zur 3-Butoxygruppe in einigen Beispielen noch eine Methylgruppe in die 2-Stellung ein und ersetzten ausserdem die Butoxygruppe durch den isosteren n-Amylrest bzw. den n-Octylrest.

Die pharmakologischen Ergebnisse sind in der Tabelle zusammengefasst. Man erkennt, dass der Ersatz der Diäthylaminogruppe des Percains durch den Pyrrolidinring ohne Wirkungsverlust zu einer günstigeren Toxizität führt, dass jedoch die Verlegung der Butoxygruppe in die 3-Stellung in allen Fällen sich im fast völligen Verlust der oberflächenanästhetischen Wirkung auswirkt⁸⁾. Eine zusätzliche Methylsubstitution in 2-Stellung setzt die Wirkung noch weiter herab, während der Ersatz der Butoxygruppe durch die n-Amylgruppe ohne nennenswerten Einfluss ist. Zwischen der Wirkung der Amide und der entsprechenden Ester besteht keine eindeutige Beziehung.

⁴⁾ Ein eingehender pharmakologischer Vergleich des Percains mit anderen bekannten Lokalanästhetica findet sich bei P. KÖLZER & K. WEHR, *Arzneimittelforsch.* 8, 89, 181 (1958); vgl. ferner F. HERR *ibid.* 8, 137 (1958).

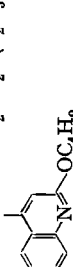




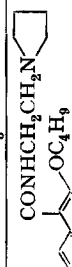

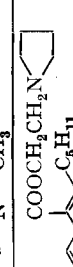
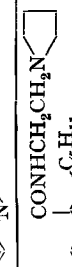
⁵⁾ H. WOJAHN & H. KRAMER, *Ber. dtsch. pharmaz. Ges. (Arch. Pharmaz.)* 48 (276), 306 (1938).

⁶⁾ K. MIURA, *J. pharmac. Soc. Japan* 62, 217 (1942) (*Chem. Abstr.* 1950, 10161^b).

⁷⁾ T. TAKAHASHI & S. SENDA, *J. pharmac. Soc. Japan* 72, 1112 (1952) (*Chem. Abstr.* 1953, 6947^e).

⁸⁾ Dass die lokalanästhetische Wirkung in dieser Reihe so streng an die 2-Stellung des Alkoxy-Substituenten gebunden zu sein scheint, ist erstaunlich, wenn man die verhältnismässig geringe Strukturspezifität der lokalanästhetischen Wirkung in einer Reihe von Stoffklassen^{1) 2) 4)} damit vergleicht. Eine mögliche Erklärung dafür ist die bekannte Tatsache (H. STAAB, Einführung in die theoretische organische Chemie, S. 143, 564, Verlag Chemie, Weinheim 1959; R. C. ELDERFIELD, *Heterocyclic compounds* 1, 402, J. Wiley & Sons, New York 1950), dass Substituenten in 2- und 4-Stellung des Pyridinringes in Resonanzwechselwirkung mit dem Ringstickstoffatom stehen, was bei Substituenten in 3-Stellung naturgemäss nicht möglich ist. Für die lokalanästhetische Wirkung kann dies von Bedeutung sein, obwohl auch die räumliche gegenseitige Lage der Substituenten die Wirkung beeinflusst^{1) 2)}.

Lokalanästhetische Wirkung basischer Ester und Amide 3-substituierter Cinchoninsäuren

Nr.	Formel	Smp. ^{a)} bzw. Sdp.	Oberflächenanästhesie ^{b)}	Infiltrationsanästhesie ^{c)}	Mittlere letale Dosis in mg/kg i. v.
I	$\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$  (Percain®)	68° (B)	219	1,01	6,8
Ia	$\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ 	116° (B)	206	0,66	—
VI	$\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ 	118–119° (B)	248	1,05	11,6
XV	$\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ 	119° (H)	0	0,54	—
XVa	$\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ 	193–194° (H)	16	0,62	—
XVI	$\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ 	100–101° (B)	43	0,51	—
XVIa	$\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ 	87° (B)	0	0,54	—
XXI	$\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ 	112–113° (H)	85	0,00	72
XXII	$\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ 	57–58° (B)	85	0,00	—

XXIII		Sdp. 170–180°/0,01 (B)	0	0,00	—
XXIV		Sdp. 210°/0,001 (B)	87	0,54	—
XXV		141° (H)	53	0,51	35
XXVa		166° (H)	0	0,00	—
XXVI		42° (B)	22	0,48	—
XXVIa		84–85° (B)	0	0,55	—
XXVII		Sdp. 180–190°/0,001 (B)	0	0,00	—
XXVIII		Sdp. 200–210°/0,001 (B)	7	0,78	—

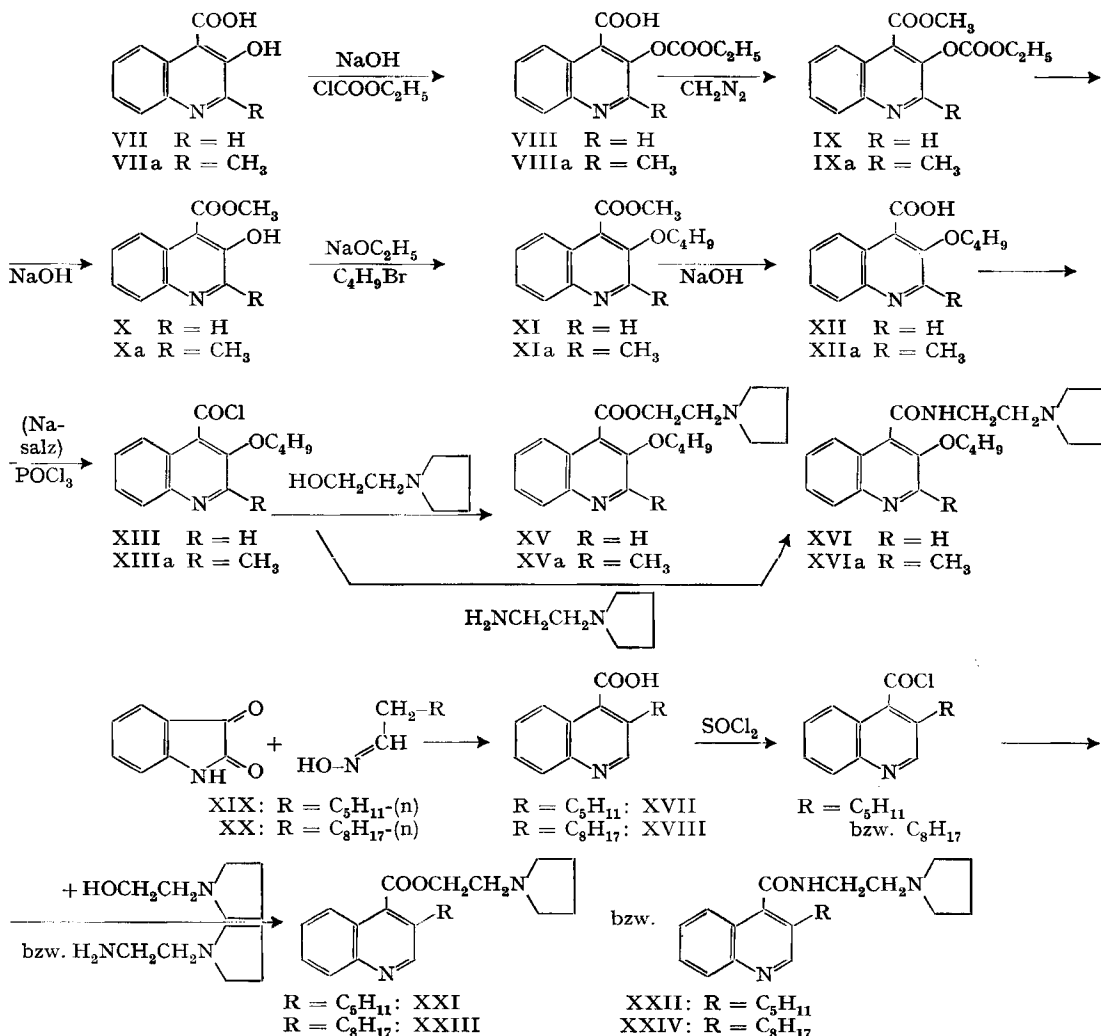
a) (B) = freie Base, (H) = Hydrochlorid.

b) *Oberflächenanästhesie*: Kaninchen wurde die Prüflösung in den Conjunctivalsack instilliert und 60 Sek. einwirken gelassen. Die Empfindlichkeit wurde alle 5 Min. durch Berühren mit einem Reizhaar geprüft und zwar wurden maximal 100 Reize ausgeübt. Der Grad der Empfindlichkeit wurde durch die bis zum Lidchluss erforderliche Reizzahl ausgedrückt. In der Tabelle findet man die Planimeterwerte der Wirkungskurven über die Zeit.

c) Infiltrationsanästhesie-Werte nach BÜRBRING & WAJDA, J. Pharmacol. exp. Therapeut. 85, 78 (1945), ins Verhältnis gesetzt zu Xylocain (Lidocain®), XIV = 1,00.

Das zum Vergleich benötigte Percain (I, Smp. der Base 68°) stellten wir nach BÜCHI & PERLIA⁹⁾ dar, in ganz entsprechender Weise auch das Pyrrolidinanalogon VI¹⁰⁾ (s. Tabelle) des Percains (die Smp. der dargestellten Verbindungen siehe Tabelle).

3-Hydroxycinchoninsäure¹¹⁾ (VII) wurde mit Chlorameisensäure-äthylester in alkalischer Lösung zum gemischten Kohlensäureester VIII umgesetzt, welcher durch Behandlung mit Diazomethanlösung den carbäthoxylierten 3-Hydroxycinchoninsäure-methylester IX ergab. IX liess sich bei niedriger Temperatur mit alkoholischem



⁹⁾ J. BÜCHI & X. PERLIA, *Arzneimittelforsch.* 10, 175 (1960).

¹⁰⁾ Das zur Synthese von VI benötigte 2-[Pyrrolidyl-(1')] -äthylamin wurde nach B. EDWARDS, A. GOLDBERG & A. WRAGG, *J. Pharmacy Pharmacol.* 12, 183 (1960), hergestellt.

¹¹⁾ E. CRAGOE, C. M. ROBB & M. D. BEALOR, *J. org. Chemistry* 18, 552 (1953).

Alkali zu 3-Hydroxycinchoninsäure-methylester¹²⁾ (X) verseifen, dessen Na-Verbindung mit n-Butylbromid zu 3-Butoxycinchoninsäure-methylester (XI) kondensiert werden konnte. Die alkalische Verseifung dieses Esters ergab 3-Butoxycinchoninsäure (XII) vom Smp. 171–172°. Deren Na-Salz konnte mit POCl₃ in das ölige Säurechlorid XIII übergeführt werden, welches z. B. mit 2-[Pyrrolidyl-(1')]-äthanol 3-Butoxycinchoninsäure-pyrrolidyläthylester (XV), mit 2-[Pyrrolidyl-(1')]-äthylamin das entsprechende Amid XVI lieferte.

Die entsprechenden Derivate der 2-Methyl-3-hydroxycinchoninsäure¹³⁾ wurden ganz analog aufgebaut (die Smp. und analytischen Daten der Zwischenprodukte sind bei den entsprechenden Verbindungen der 3-Hydroxycinchoninsäure im exper. Teil angegeben).

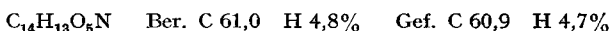
3-n-Amylcinchoninsäure (XVII) Smp. 181–183°, bzw. 3-n-Octylcinchoninsäure (XVIII) vom Smp. 121–122° erhielten wir durch Kondensation von Isatin mit Önanthaldoxim (XIX) bzw. Decanaloxim (XX); daraus entstanden mit Thionylchlorid die öligen Säurechloride, welche mit 2-[Pyrrolidyl-(1')]-äthanol bzw. 2-[Pyrrolidyl-(1')]-äthylamin die entsprechenden basischen Ester XXI und XXIII, bzw. die Amide XXII und XXIV lieferten.

Die Amide waren gut kristallisierende Körper, die Ester Flüssigkeiten, die als kristalline (gut wasserlösliche) Hydrochloride isoliert wurden (mit Ausnahme der Derivate von XVIII, wovon keines kristallisierte).

Experimenteller Teil¹⁴⁾

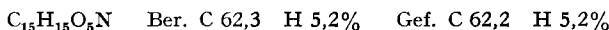
3-Äthoxycarboxyloxy-cinchoninsäure (VIII): Zur Lösung von 183,4 g 3-Hydroxycinchoninsäure (VII)¹¹⁾ in 970 ml 2N wässriger KOH wurden bei 0° unter Rühren 223 g Chlorameisensäure-äthylester getropft, dann rührte man bei 0 bis 5° noch 30 Min. und tropfte hierauf zur entstandenen fast klaren Lösung bei 0–5° 485 ml 2N HCl, wobei das gebildete VIII als bräunlich gefärbtes Pulver (223 g) vom Smp. 179–184° ausfiel, welches in dieser rohen Form weiterverarbeitet wurde, da sich die Reinigung als schwierig erwies.

Das entsprechende Derivat VIIIa der 2-Methyl-3-hydroxy-cinchoninsäure (VIIa)¹³⁾ wurde analog hergestellt und konnte durch Kristallisation aus Wasser-Dimethylformamid 1:1 rein erhalten werden: Smp. 152°; Ausbeute 87,6%.



3-Äthoxycarboxyloxy-cinchoninsäure-methylester (IX): 198 g VIII, gelöst in 600 ml Dimethylformamid, wurden portionsweise mit aus 210 g Nitrosomethylharnstoff nach GATTERMANN¹⁵⁾ bereiteter ätherischer Diazomethanolösung unterhalb 25° versetzt; nach etwa 3 Std. Stehen bei Raumtemperatur wurde mit viel Wasser + Eis versetzt, das abgeschiedene dunkle Öl mit Äther aufgenommen, der Äther abgetrennt, getrocknet und im Vakuum auf dem Dampfbad abdestilliert. Es hinterblieben 127 g eines zähen, schwarzbraunen Öls, das nicht kristallisiert werden konnte und roh weiterverarbeitet werden musste.

Das entsprechende Derivat IXa der 2-Methyl-3-hydroxycinchoninsäure wurde aus VIIIa analog dargestellt (Ausbeute 81%). Die Verbindung erstarrte kristallin (Smp. 63,5–65°). Durch Umkristallisieren aus Cyclohexan erhielt man farblose Kristalle vom Smp. 68°.



¹²⁾ Durch direkte Veresterung von VII nach¹¹⁾ konnten wir X nicht erhalten, dessen Smp. indessen mit dem bei ¹¹⁾ angegebenen übereinstimmte.

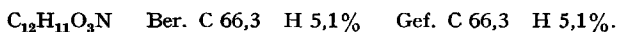
¹³⁾ E. K. MARSHALL & K. C. BLANCHARD, J. Pharmacol. exp. Therapeut. 95, 185 (1949).

¹⁴⁾ Die Smp. wurden im Kupferblock bestimmt und nicht korrigiert.

¹⁵⁾ L. GATTERMANN, Die Praxis des organischen Chemikers, S. 245, Walter de Gruyter-Verlag, Berlin 1947.

3-Hydroxycinchoninsäure-methylester (X): 127 g IX wurden in 640 ml Methanol gelöst, unter Eiskühlung mit 97,5 ml 10N NaOH versetzt und das Ganze bei 5–10° aufbewahrt, bis eine Probe beim Verdünnen mit Wasser klar blieb, was nach ca. 1 Std. der Fall ist. Man verdünnte mit Wasser unter Eiszusatz und neutralisierte mit wenig mehr als der berechneten Menge Essigsäure, wobei sich der freie Hydroxyester X in fast farblosen verfilzten Nadelchen abschied (Ausbeute 43 g). Der Smp. lag bei 129–131° (¹¹) gibt 130–132° an).

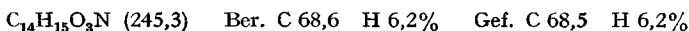
2-Methyl-3-hydroxycinchoninsäure-methylester (Xa) wurde ähnlich aus IXa hergestellt: 53,7 g IXa wurden in 200 ml 1N methanolischer KOH gelöst und 2 Std. bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach der gleichen Aufarbeitung wie oben erhielt man 38,6 g (96%) des freien Hydroxyesters Xa vom Smp. 122°. Aus Cyclohexan Kristalle vom Smp. 125,5–126,5.



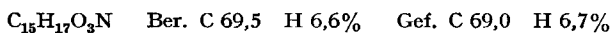
3-Butoxycinchoninsäure-methylester (XI): In 130 ml abs. n-Butanol löste man 7,4 g Natrium, setzte dann bei 20° 64 g X und anschliessend 86 g n-Butylbromid zu, erhitze 2½ Std. unter Rückfluss, kühlte ab, versetzte mit 400 ml Äther und 100 ml Wasser und trennte nach dem Durchschütteln die organische Phase ab. Die fraktionierte Destillation des Ätherrückstandes ergab (neben 27 g nicht destillierbarem Rückstand) 52,6 g XI vom Sdp. 150–178°/0,05–0,1 Torr (rötlich-braun gefärbtes dickflüssiges Öl).

2-Methyl-3-butoxycinchoninsäure-methylester (XIa) wurde analog aus Xa dargestellt (aus 211,1 g Xa erhielt man 192 g rötlich-gelbes Öl vom Sdp. 155–175°/0,02 Torr).

3-Butoxycinchoninsäure (XII): 52,6 g des Esters XI wurden mit der Mischung von 300 ml Alkohol + 100 ml 10N KOH 24 Std. unter Rückfluss gekocht, dann dampfte man die Lösungsmittel im Vakuum ab, löste den Rückstand in Wasser und wusch die Lösung mehrmals mit Äther. Nach dem Ansäuern der wässrigen Lösung mit 83 ml konz. HCl fiel die Butoxysäure XII kristallin aus (36,5 g Rohprodukt). Durch Umkristallisieren aus 100 ml Isopropanol erhielt man daraus 26 g XII vom Smp. 171–172°.



Die entsprechende Verbindung XIIa (*2-Methyl-3-butoxycinchoninsäure*) wurde analog durch Verseifung des Esters XIa erhalten (aus 192 g XIa erhielt man 144 g rohe Butoxysäure vom Smp. 188–193°; aus Isopropanol Kristalle, Smp. 201°).



3-Butoxycinchoninsäurechlorid (XIII): – a) Na-Salz von XII: 25,9 g XII wurden in 53,0 ml 2N wässriger NaOH gelöst. Durch Eindampfen der Lösung im Vakuum zur Trockne (auf dem Dampfbad) erhielt man 28,0 g Salz. – b) 5 g des staubtrockenen Na-Salzes wurden auf einmal zu 20 ml frisch destilliertem POCl_3 gefügt. Unter Temperaturanstieg und Aufbrausen entstand eine klare Lösung. Man liess 10 Min. stehen und dampfte dann bei 100° im Wasserstrahlvakuum das überschüssige POCl_3 möglichst vollständig ab. Das Säurechlorid hinterblieb als dickflüssiges klares Öl, das nicht kristallisierte und für alle folgenden Umsetzungen in dieser Form angewandt wurde.

Das entsprechende Säurechlorid XIIIa der *2-Methyl-3-butoxycinchoninsäure* wurde analog erhalten und war ebenfalls ein dickflüssiges Öl, das in dieser Form für die weiteren Umsetzungen diente.

3-Butoxycinchoninsäure-pyrrolidyläthylester (XV). – a) 2[Pyrrolidyl-(1')-äthanol¹⁶]: 71 g Pyrrolidin und 48,4 g Äthylenoxyd wurden in einen auf –10° gekühlten Stahlautoklaven gefüllt und mit etwa 2 g Eis versetzt. Der Autoklav wurde sofort verschlossen und über Nacht durch Einstellen in Wasser bei etwa 20° gehalten. Das Gemisch wurde sodann direkt im Vakuum destilliert. Aus zwei derartigen Ansätzen erhielt man zusammen 145,3 g (63,5% d. Th.) vom Sdp. 78,5–80,5°/13 Torr, $n_{20}^D = 1,4723\text{--}1,4733$ (Äquiv.-Gew. Ber. 115,1, gef. 116,6). – b) Die Lösung von 1,5 g Natrium in 20 ml dieses Pyrrolidyläthanol wurde bei 20° mit der Lösung des Säurechlorids XIII (aus 5 g Na-Salz bereitet) in 45 ml abs. Benzol versetzt und nach dem Abklingen der heftigen Reaktion kurz aufgekocht. Aus dem Gemisch wurde in üblicher Weise die Basenfraktion isoliert. Durch Destillation im Kugelrohr (Sdp. 160°/0,07 Torr) wurden 5,42 g

¹⁶) H. VANDERHAEGHE, P. KOLOSÝ & M. CLAESSEN, J. Pharmacy Pharmacol. 4, 119 (1954); J. v. BRAUN *et al.*, Ber. deutsch. chem. Ges. 55, 1670, 1673 (1922).

der Base XV erhalten. Diese wurde durch Zusatz von 15,8 ml 1 N HCl, Verdampfen des Wassers und Verreiben des öligen Rückstandes mit etwas Aceton in das kristalline Hydrochlorid (5,6 g) vom Smp. 118° übergeführt. Aus Alkohol-Äther Smp. 119° (4,8 g).

$C_{20}H_{26}N_2O_3 \cdot HCl$ (378,9) Ber. C 63,3 H 7,2% Gef. C 63,0 H 7,2%

3-Butoxycinchoninsäure-pyrrolidyläthylamid (XVI): Zu dem aus 5 g Na-Salz bereiteten öligen Säurechlorid XIII fügte man die Lösung von 15 g 2-[Pyrrolidyl-(1')] -äthylamin¹⁰) in 60 ml abs. Benzol, wobei sich die Mischung sehr stark erwärmte, kochte kurz auf und arbeitete in der üblichen Weise auf die gebildete Base auf, die kristallisierte (6 g). Durch Umkristallisieren aus Cyclohexan wurde sie in schönen Blättchen vom Smp. 100–101° (5,1 g) erhalten.

$C_{20}H_{27}N_3O_2$ (341,4) Ber. C 70,4 H 8,0% Gef. C 70,3 H 8,0%

Die in der Tabelle aufgeführten übrigen Derivate der 3-Butoxycinchoninsäure und der 2-Methyl-3-butoxycinchoninsäure wurden genau entsprechend den Beispielen XV und XVI hergestellt. Die Smp. sind in der Tabelle aufgeführt.

3-Amylcinchoninsäure (XVII): 90 g Isatin, 60 g Önanthaldoxim (XIX)¹⁷) und 720 g 50-proz. KOH wurden 62 Std. unter gutem Rühren auf 105–110° (Innentemperatur) erhitzt. Beim Erkalten entstand ein Kristallbrei, der sich nach Zusatz von 1200 ml Wasser in eine klare Lösung verwandelte, aus welcher durch Zusatz von 540 ml konz. HCl (unter Kühlung) 83,7 g rohe Säure vom Smp. 180–187° gefällt wurde. Durch Umkristallisieren aus Aceton erhielten wir insgesamt 31,5 g reine Amylcinchoninsäure vom Smp. 180–181°.

$C_{15}H_{17}O_2N$ (243,3) Ber. C 74,0 H 7,0% Gef. C 74,0 H 7,1%.

Aus den Mutterlaugen kristallisierte beim Einengen eine andere Substanz aus, die nach Umkristallisieren aus Alkohol goldgelbe Nadeln bildete (10 g), die bei 208° schmolzen und deren Elementaranalyse zur Formel $(C_4H_3ON)_n$ führte:

C_4H_3ON Ber. C 59,3 H 3,7 N 17,3% Gef. C 59,0 H 3,9 N 17,3%

Smp., Zusammensetzung und Farbe ($\lambda_{max} = 360 m\mu$) sprechen dafür, dass es sich höchstwahrscheinlich um β -Isatinoxim¹⁸) $C_8H_6O_2N_2$ handelt, welches durch Umoximierung aus Isatin und Önanthaldoxim entstanden sein kann.

3-Amylcinchoninsäurechlorid: 7,7 g Amylcinchoninsäure (XVII) wurden in 50 ml Thionylchlorid über Nacht unter Rückfluss gekocht. Anderntags wurde bei einer max. Badtemperatur von 150° das überschüssige $SOCl_2$ unter Normaldruck abdestilliert (zuletzt im Wasserstrahlvakuum bei 150°). Der ölige Rückstand wurde für die weiteren Umsetzungen verwendet.

3-Amylcinchoninsäurechlorid: 7,7 g Amylcinchoninsäure (XVII) wurden in 50 ml Thionylchlorid über Nacht unter Rückfluss gekocht. Anderntags wurde bei einer max. Badtemperatur von 150° das überschüssige $SOCl_2$ unter Normaldruck abdestilliert (zuletzt im Wasserstrahlvakuum bei 150°). Der ölige Rückstand wurde für die weiteren Umsetzungen verwendet.

3-Amylcinchoninsäure-pyrrolidyläthylester (XXI): Das aus 7,7 g XVII bereitete Amylcinchoninsäurechlorid wurde in 45 ml Benzol gelöst und mit einer Mischung von 6 g Triäthylamin, 7,7 g 2-[Pyrrolidyl-(1')] -äthanol (siehe bei XV) und 25 ml Benzol versetzt. Nach 15 Min. Kochen unter Rückfluss isolierte man aus dem Gemisch in der üblichen Weise die basischen Anteile, aus denen durch Destillation im Kugelrohr 8,15 g basischer Ester XXI (Sdp. 160–170°/0,001 Torr) erhalten wurden. Das Hydrochlorid bildete nach Umkristallisation aus Aceton Kristalle vom Smp. 112–113°.

$C_{21}H_{28}O_2N_2 \cdot HCl$ (376,9) Ber. C 67,0 H 7,8 Cl⁻ 9,7% Gef. C 67,2 H 7,8 Cl⁻ 9,3%

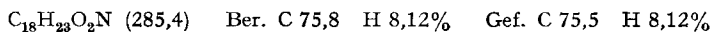
3-Amylcinchoninsäure-pyrrolidyläthylamid (XXII): Die Lösung des aus 7,7 g Amylcinchoninsäure (XVII) bereiteten Säurechlorids (siehe oben) in 45 ml Benzol wurde mit der Mischung von 3 g Triäthylamin, 6 g 2-[Pyrrolidyl-(1')] -äthylamin¹⁰) und 25 ml Benzol versetzt und nach dem Abklingen der stark exothermen Reaktion noch etwa 2 Min. gekocht. Die Base wurde wie üblich isoliert (10 g); nach wiederholtem Kristallisieren aus Petroläther oder Ligroin, Smp. 57–58°.

$C_{21}H_{29}ON_3$ (339,4) Ber. C 74,5 H 8,6% Gef. C 74,3 H 8,6%.

¹⁷) Org. Synth. 11, 54 (1931).

¹⁸) Vgl. z. B. BEILSTEIN 21, 443, 1. Erg.-Werk, 353, 2. Erg.-Werk, 334; J. P. WIBAUT & M. C. GEERLING, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas 50, 41 (1931).

¹ *3-Octylcinchoninsäure (XVIII)*: Die Mischung von 92,7 g Caprinaldoxim (Decanaloxim)¹⁹, 105 g Isatin (zuvor aus Eisessig umkristallisiert) und 840 g 50-proz. KOH wurde 60 Std. bei 110° und weitere 24 Std. bei 115–120° intensiv gerührt. Nach dem Erkalten wurde ohne Rücksicht auf die ausgeschiedenen Kristalle unter Kühlung mit ca. 450 ml HCl (38-proz.) kongosauer gemacht, die ausgeschiedene rohe 3-Octylcinchoninsäure abgenutscht, gut mit Wasser gewaschen, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gelöst, ein unlösliches Nebenprodukt wegfiltriert, das Filtrat wieder kongosauer gemacht und die erneut abgeschiedene Carbonsäure nach dem Trocknen aus Isopropanol umkristallisiert: 48,5 g schöne Kristalle vom Doppel-Smp. 121–122°/134–135°. Die höher schmelzende Modifikation, die am besten durch Kochen der niedriger-schmelzenden Substanz mit Xylol erhalten wird, ergab folgende Analysenwerte:



Niedrigerschmelzende Form: Äq.-Gew. ber. 285,4 gef. 287.

Das ölige Säurechlorid von XVIII wurde analog demjenigen von XVII bereitet; daraus wurden die basischen Ester XXIII und XXVII bzw. die basischen Amide XXIV und XXVIII ebenfalls analog erhalten.

2-Butylamino-cinchoninsäure-diäthylaminoäthylamid (Ia): 6 g 2-Chlorcinchoninsäure-diäthylaminoäthylamid⁹ und 24 ml n-Butylamin wurden in mit Glaseinsatz versehenen Autoklaven über Nacht auf 87° erhitzt. Dann wurde das überschüssige Butylamin im Vakuum entfernt und aus dem Rückstand durch Zusatz von NaOH die neue Base als körniges Cl-freies Pulver ausgefällt. Aus Cyclohexan 6,1 g farblose Blättchen vom Smp. 116°.



ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde eine Reihe von basischen Amiden und Estern der 3-Butoxycinchoninsäure und einigen Analogen dargestellt. Ihre lokalanästhetischen Eigenschaften wurden mit denjenigen der entsprechenden Derivate der 2-Butoxycinchoninsäure verglichen. Es zeigte sich, dass deren seit langem bekannte starke oberflächenanästhetische Wirkung von den 3-Butoxyderivaten bei weitem nicht erreicht wird.

Forschungsabteilung der
SIEGFRIED AKTIENGESELLSCHAFT, Zofingen

¹⁹) Dargestellt nach der in Fussnote¹⁷) für Önanthaldoxim zitierten Methode. Smp. 69–71° (BEILSTEIN, Hauptwerk 7, 711, gibt 69° an).