Synthesen neuer Verbindungen mit lokalanästhetischer Wirkung, 11. Mitt.[+)]

Synthese und Wirkung des 4-(3-Bibenzyl-4-yl-propyl)-morpholins, eines bioisosteren Fomocain[**)]

H. Oelschläger*, S. Ueberall, B. Paradeiser und M. Kummer

Institut für Pharmazeutische Chemie der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Georg-Voigt-Straße 14, D-6000 Frankfurt am Main

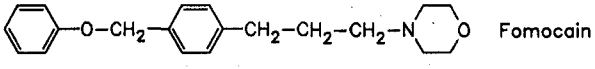
Eingegangen am 9. Juli 1987

Die Synthese des 4-(3-Bibenzyl-4-yl-propyl)-morpholins **(1)**, eines Fomocain-Bioisosteren, ist auf 3 Routen möglich, von denen die Reaktionsfolge: Acylierung von **4**, Aminierung von **3** und Hydrierung von **5** sich als optimal erwiesen hat (Ausbeute über 3 Stufen 35 % d. Th.). **1** war in der orientierenden pharmakologischen Prüfung sowohl hinsichtlich der oberflächenanästhetischen Wirkung als auch der approx. DL_{50} dem Fomocain nicht vergleichbar. So war seine minimale Grenzkonzentration in der Cornealanästhesie etwa doppelt so hoch wie die von Fomocain. Damit wurde zum ersten Mal in der Reihe der Fomocaine gezeigt, daß die Bioisosterieregel der Äquivalenz von -O- und $-CH_2-$ hier nicht gilt.

Syntheses of New Compounds with Local Anaesthetic Activity, XI: Synthesis and Activity of 4-(3-Bibenzyl-4-yl-propyl)-morpholine, a Bioisosteric Fomocaine

4-(3-Bibenzyl-4-yl-propyl)-morpholine **(1)** was prepared by 3 routes. Optimum yield (35 % over 3 steps) is achieved by acylation of **4**, amination of **3** and hydrogenation of **5**. With regard to surface anaesthesia and approx. DL_{50}, **1** cannot be compared to fomocaine. This is the first case in the group of fomocaines that -O- and $-CH_2-$ are not bioequivalent as the rule of bioisosterism demands.

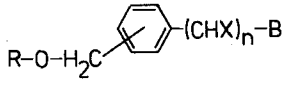
Fomocain (Erbocain®, DAC 1979)[++)] hat sich als stark wirksames und



Fomocain

nicht allergisierendes Lokalanästhetikum in zahlreichen, für die dermatologische und proktologische Praxis wichtigen Arzneistofformulierungen (Salben, Gelen, Suppositorien etc.) bewährt.

Im Zuge der Weiterentwicklung der Fomocaine mit der allgemeinen Formel



R = Alkyl, Aryl, Aralkyl X = H oder Alkyl
B = basischer Rest n = 1-5

interessierte uns auch die Frage, ob das Fomocainmolekül unter Bioisosterieaspekten abgewandelt werden kann und welche lokalanästhetische Wirkung und akute Toxizität diese Bioisosteren im Vergleich mit Fomocain zeigen. Die bisher von uns in dieser Richtung durchgeführten Molekülvariationen betreffen die Phenylkomponente, den Morpholinring und das Bindeglied $-O-CH_2-$. Von den zahlreichen synthetisierten Verbindungen bereitete die Darstellung des 4-(3-Bibenzyl-4-yl-propyl)-morpholins **(1)** besondere Schwierigkeiten. Formal ist in **1** lediglich der Ethersauerstoff des Fomocain gegen $-CH_2-$ ausgetauscht worden. Theoretisch gesehen, ist die Synthese von **1**, ausgehend vom Startmaterial der technischen Fomocaindarstellung 1-Chlor-3-phenylpropan **(4)**, durch 3 Reaktionsschritte (Acylierung, Reduktion der Ketogruppe und Aminierung) möglich (Route 1). Daneben bestehen 2 alternative Wege (s. Abb. 1). Route 2 beginnt mit der Aminierung, es folgen Acylierung und Reduktion. Route

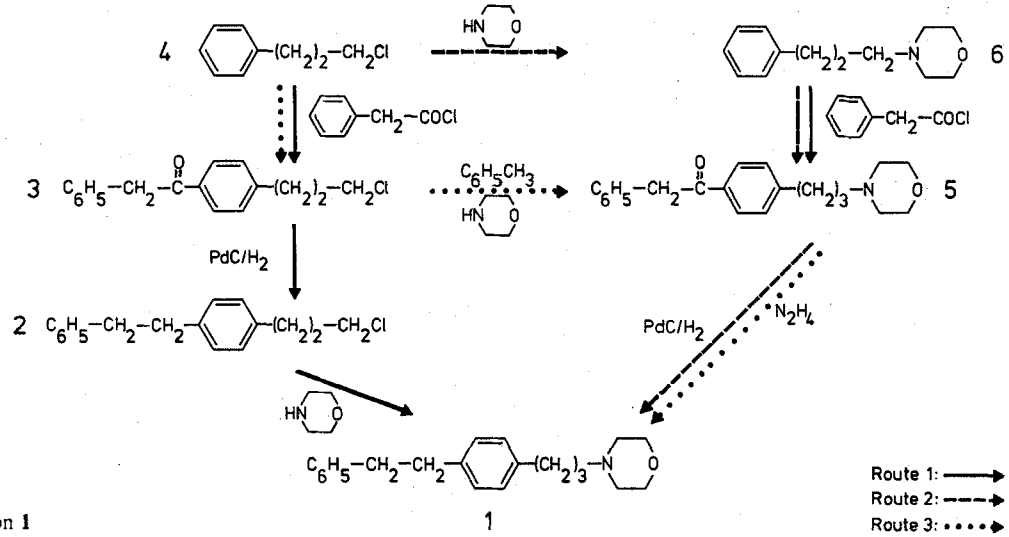


Abb. 1: 3 Routen zur Darstellung von **1**

+) 10. Mitt.: H. Oelschläger und H.-W. Ewald, Arch. Pharm. (Weinheim) *319*, 113 (1986).

++) Hersteller in der BRD: Heilit Arzneimittel, D-2057 Reinbek

**) Herrn Prof. Dr. *E. Graf*, Tübingen, zum 65. Geburtstag gewidmet.

© *VCH Verlagsgesellschaft mbH, D-6940 Weinheim, 1988*
0365-6233/88/0202-0115 $ 02.50/0

3 beinhaltet die Reihenfolge Acylierung, Aminierung und Reduktion. Wir haben alle 3 Wege unter präparativen Aspekten (Reaktionsdurchführung, Ausbeuten, Nebenreaktionen und Reinheit) untersucht und sind dabei zu folgenden interessanten Ergebnissen gekommen:

Route 1: Die Umsetzung von **4** mit Phenacylchlorid zu **3** gelingt in 1,2-Dichlorethan in Gegenwart von $AlCl_3$ überraschenderweise nur in einem engen Temperaturbereich unterhalb 8 °C. Schon bei Raumtemp. tritt spontane Selbstkondensation des Phenacylchlorids ein. Diese Beobachtung steht in Übereinstimmung mit der Erfahrung[1], wonach die Selbstacylierung des Phenacylchlorids dann leicht eintritt, wenn das zu acylierende Substrat nicht hinreichend aktiviert ist. Bei genauer Einhaltung der Reaktionstemp. von 5–8 °C resultiert das gewünschte Keton **3** in max. 70 % Ausbeute. Die Reduktion der Ketogruppe zu **2** stellte ein Problem eigener Art dar. Sie gelang mit befriedigendem Ergebnis weder mit Hydrazin nach *Wolff-Kishner* (*Huang-Minlon*-Variante) noch nach *Clemmensen* in Toluol/Eisessig mit amalgamiertem Zink. Auch das Tosylhydrazon ließ sich nicht in Ether mit $LiAlH_4/AlCl_3$ oder mit $LiAlH_4/P_2J_4$ reduzieren. Die Rohprodukte enthielten zwar geringe Mengen **2**, das sich aber von den Verunreinigungen auch durch SC an Kieselgel mit Eluentien verschiedener Polarität nicht rein abtrennen ließ. Dagegen gelang die katalytische Hydrierung von **3** mit Pd/C 10 % in Methanol mit einer Ausbeute von 71 % d. Th. Das ölig anfallende **2** war dc rein und ließ sich in Toluol mit Morpholin in guter Ausbeute (67 % d. Th.) zum angestrebten Endprodukt **1** umsetzen, dessen Hydrochlorid bei 162–163 °C schmilzt.

Route 2: Die Umsetzung von **4** mit Morpholin zu **6** gelang in Toluol ohne Schwierigkeiten (Ausbeute 68 % d. Th.), während die Reaktion von **6** mit Phenacylchlorid in Nitrobenzol zu **5**, auch bei einem großen Überschuß von $AlCl_3$, nur in mäßiger Ausbeute (10 % d. Th.) möglich war. Dieser Befund stimmt mit der präparativen Erfahrung überein, daß sich basische Produkte nur unbefriedigend nach Friedel-Crafts acylieren lassen[2]. Die Reduktion von **5** mit Hydrazin nach *Wolff-Kishner* (*Huang-Minlon*-Variante) lieferte erst nach SC an Kieselgel 60 (Merck) etwa 45 % d. Th. reines **1**. Dagegen konnte mit N_2H_4 bei Verwendung von DMSO und K-t. Butylat die Ausbeute auf 60 % d. Th. gesteigert werden. Nach der *Clemmensen*-Methode fielen nur 30–40 % d. Th. **1** an. Das beste Reduktionsergebnis (70 % d. Th.) wurde wiederum mit der katalytischen Hydrierung erzielt (Pd/C 10 %, MeOH unter Zusatz von H_2SO_4).

Route 3: Die erste Stufe ist identisch mit der ersten Stufe der Route 1. Als zweiter Schritt (68 % d. Th.) erfolgt die Aminierung von **3**. Die Reduktion des erhaltenen **5** ist bei Route 2 beschrieben worden.

Tab. 1: Ausbeuten (in %) in den Stufen 1–3 und von **1** über alle Stufen

Route	Stufe 1		Stufe 2		Stufe 3		1
1	Keton	69	Reduktion	71	Aminierung	67	33
2	Aminierung	68	Keton	10	Reduktion	75	5
3	Keton	69	Aminierung	68	Reduktion	76	35

Tab. 1 gibt eine Übersicht über die Ausbeuten für die 3 Stufen auf den drei verschiedenen Routen. Unter Bewertung der geläufigen präparativen Kriterien ist Route 3 der beste Weg. Für sie spricht vor allem die leichte Aufarbeitung von **5** aufgrund der Basizität, während **2** nur sehr mühsam zu reinigen ist. Von den Reduktionsverfahren hat sich bei allen drei Routen die katalytische Hydrierung als das optimale Verfahren herausgestellt.

Aus analytischer Sicht ist das ^{1}H-NMR-Spektrum von **1** (s. Abb. 2) bemerkenswert, da es unerwartet nur ein Singulett

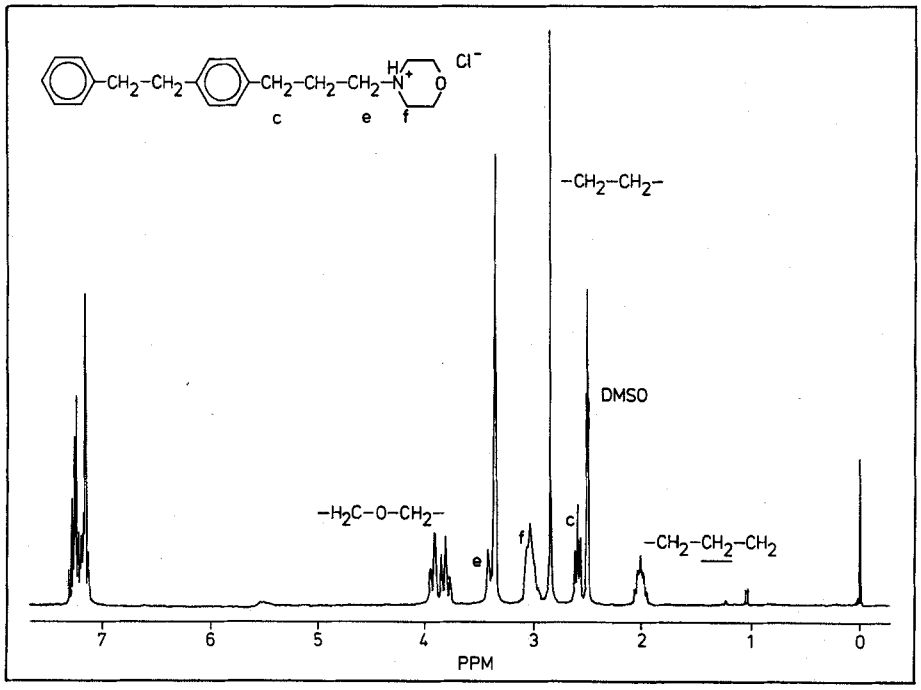
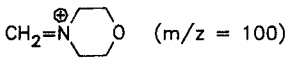


Abb. 2:
^{1}H-NMR-Spektrum von **1** (300 MHz)

für die 4 isochronen H-Atome der Ethylen-Gruppe zwischen den beiden aromatischen Ringen zeigt. Das wenig informative Massenspektrum zeigt $M^{+\cdot}$ (7,8 %) und als base peak das für N-Alkyl-morpholine charakteristische Fragment



(m/z = 100)

Die Prüfung auf oberflächenanästhetische Wirkung wurde unter Berücksichtigung der Erkenntnisse von *Soliva*[3] nach *Regnier* an der Cornea des Kaninchenauges vorgenommen. An Stelle des manuell gehandhabten Reizhaares verwendeten wir ein elektrisches Reizgerät mit einem Kaninchenbarthaar (Firma Rhema-Labortechnik, Hofheim/Ts.), das mit 200 Reizimpulsen pro min arbeitet. Als Maximum der Anästhesie wurde eine Toleranz von 100 Reizschlägen ohne Lidschlußreflex postuliert. Als Standard dienten Benzocain, Fomocain, Lidocain und Tetracain. Um eine Beeinflussung der Anästhesie durch isotonisierende Zusätze zu vermeiden[3], wurden nur wäßrige Lösungen der Hydrochloride (ausgenommen Benzocain) mit abfallender Konzentration geprüft.

Tab. 2: Pharmakologische Daten von 1 und 4 Standardsubstanzen

	GK (M)	pH (GK)	Latenz (min)	ap. DL 50 i. p. mg/kg
1	1.5×10^{-3}	5.8	5	290
Benzocain	4.9×10^{-3}	6.6	3	650*)
Fomocain	8.0×10^{-4}	5.5	7	275
Lidocain	5.0×10^{-2}	5.05	10–15	158
Tetracain	5.0×10^{-4}	5.8	2	23

*) Zur Verbesserung der Löslichkeit wurden die größeren Konzentrationen unter Zusatz von Hydroxyethylstärke geprüft.

Als Ergebnis (s. Tab. 2) resultierten die sogen. minimalen Grenzkonzentrationen (GK), d. h. die Konzentrationen der geprüften Substanzen, mit denen gerade noch das Maximum der Anästhesie erreicht werden konnte. Die DL_{50} wurde approximativ an der Maus (n = 4–5) i. p. ermittelt. Die Daten zeigen, daß sich der unter Bioisosterieaspekten durchgeführte Austausch von -O- gegen $-CH_2-$ im Fomocain-Molekül merklich auf die oberflächenanästhetische Wirkung, aber geringer auf die akute Toxizität auswirkt. Damit wurde ein weiterer Beweis für deutliche Ausnahmen von der Gültigkeit der Bioisosterie-Regel erbracht[4].

Büchi und Mitarbeiter[5] haben bei der Prüfung von Procain-Bioisosteren auf leistungsanästhetische Wirkung sogar Unterschiede um den Faktor 10 gefunden, wenn ebenfalls -O- gegen $-CH_2-$ ausgetauscht wurde. Sowohl bei den Fomocainen als auch bei den Procainen sind die -O- Bioisosteren aktiver als die $-CH_2-$ Bioisosteren.

Dem Fonds der Chemischen Industrie, Frankfurt a. M., und der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Bonn-Bad Godesberg, danken wir für die Förderung vorstehender Arbeit und Frau *H. Feller* für engagierte Mitarbeit bei den pharmakologischen Prüfungen.

Beschreibung der Versuche

1. Synthetischer Teil

Darstellung des 4-(3-Bibenzyl-4-yl-propyl)-morpholins **(1)** *auf der optimalen Route 3*

Stufe 1: *4-(3-Chlorpropyl)-desoxybenzoin* **(3)**

In einem Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Tropftrichter und Innenthermometer werden 24 g (1.2 · 0.15 mol) wasserfreies $AlCl_3$ in ca. 50 ml Dichlorethan suspendiert und im Eisbad auf 5 °C abgekühlt. Dann tropft man unter Rühren eine Mischung aus 23.2 g (0.15 mol) 1-Chlor-3-phenylpropan und 24.3 g (1.05 · 0.15 mol) Phenacylchlorid so langsam zu, daß eine Temp. von 8 °C auf keinen Fall überschritten wird. Nach dem Zutropfen wird bei Zimmertemp. noch ca. 30 min gerührt und der Ansatz dann auf 300 ml Eis und 100 ml konz. HCl gegossen. Man nimmt die organische Phase in Dichlorethan auf und schüttelt die abgetrennte wäßrige Phase einmal mit Dichlorethan aus, vereinigt die organischen Phasen, wäscht sie zweimal mit Wasser, trocknet über $CaCl_2$ und destilliert das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer (RV) ab. Der Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert: farblose, dc reine Kristalle vom Schmp. 76–77 °C, Ausb. ca. 69 % d. Th. – $C_{17}H_{17}ClO$ (272.8) Ber. C 74.9 H 6.28 Cl 12.9 O 5.9 Gef. C 75.2 H 6.29 Cl 12.7 O 6.1. – MS (90 eV): m/z = 272 ($M^{+\cdot}$, 1.9); 181 (100); 153 (5.4); 91 (8.0). – IR (KBr): 2960, 1690, 1610, 995 cm^{-1}. – ^{1}H-NMR (90 MHz, DMSO): δ (ppm) = 2.0 (m, 2H, $H_2C-CH_2-CH_2$), 2.8 (t, 2H, J = 8 Hz, Ph-CH_2), 3.62 (t, 2H, J = 7 Hz, CH_2Cl), 7.28 (s, 5H, C_6H_5 CH_2), 7.7 (q, 4H, C_6H_4).

Stufe 2: *4-(3-Morpholinopropyl)-desoxybenzoin* **(5)**

5.5 g (0.02 mol) **3** werden mit 5.2 g (0.06 mol) frisch destilliertem Morpholin in 15 ml Toluol gelöst und 15–20 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten werden Lösungsmittel und überschüssiges Amin i. Vak. abgezogen, das Rohprodukt in 5%iger HCl aufgenommen und die nicht basischen Bestandteile mit Ether ausgeschüttelt. Die Base wird mit 30%iger NaOH gefällt, mit Ether extrahiert und über K_2CO_3 getrocknet. Durch Zugabe von etherischer HCl zu der filtrierten Lösung wird das Hydrochlorid gefällt und aus Isopropanol umkristallisiert: farblose Kristalle vom Schmp. 158–159 °C, Ausb. 68 % d. Th. – $C_{21}H_{25}NO_2 \times HCl$ (359.9) Ber. N 3.9 Cl 9.9 Gef. Cl 10.0 N 4.0. – MS (90 eV): m/z = 323 ($M^{+\cdot}$, 2.76); 100 (100); 91 (7.3). – IR (KBr): 1670, 1600, 1110 cm^{-1}. – ^{1}H-NMR (90 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 1.9 (m, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2$), 2.49 (t, 4H, J = 4.5 Hz, N-$(CH_2)_2$), 2.42 (t, 2H, J = 8 Hz, N-CH_2), 2.68 (t, 2H, J = 8 Hz, C_6H_5 CH_2), 3.73 (t, 4H, J = 4.5 Hz, O-$(CH_2)_2$), 4.2 (s, 2H, CH_2-CO), 7.24 (s, 5H, C_6H_5), 7.53 (q, 4H, C_6H_4).

Stufe 3: *4-(3-Bibenzyl-4-yl-propyl)-morpholin* **(1)**

226 mg (0.7 mmol) **5** werden in 10 ml Methanol gelöst und unter Zusatz einer äquimolekularen Menge konz. H_2SO_4 mit 500 mg Pd/C 10 % unter Normaldruck bei Raumtemp. hydriert. Nach 45 min ist die berechnete Menge H_2 aufgenommen worden, und die Hydrierung kommt zum Stillstand. Das Katalysatorfiltrat wird alkalisiert, eingeengt und die Base mit CH_2Cl_2 extrahiert. Nach dem Entfernen des Solvens wird das Hydrochlorid mit etherischer HCl gefällt und aus Isopropanol umkristallisiert: farblose Kristalle vom Schm. 162–163°, Ausb. 76 % d. Th. – $C_{21}H_{27}NO \times HCl$ (345.9) Ber. C 72.9 H 8.16 Cl 10.2 N 4.1 O 4.6 Gef. C 72.7 H 8.23 Cl 10.0 N 4.1 O 4.6. – MS (90 eV): m/z = 309 ($M^{+\cdot}$, 7.8); 131 (2.9); 100 (100); 91 (7.1). – IR (KBr): 3450, 2550, 1620, 1460, 1100 cm^{-1}. – ^{1}H-NMR-Spektrum (s. Abb. 1) [300 MHz, DMSO]: δ (ppm) = 2.0 (m, 2H, $CH_2-CH_2-CH_2$), 2.6 (t, 2H, J = 7.7 Hz, Ph-CH_2), 2.85 (s, 4H, Ph-CH_2-CH_2-Ph), 3.0 (m, 4H, N-$(CH_2)_2$), 3.4 (m, 2H, CH_2-CH_2-N), 3.8 (m, 4H, $(CH_2)_2$-O), 7.2 (m, 9H, C_6H_5, C_6H_4).

2. Analytischer Teil

Massenspektren: Varian MAT 212 [90 eV]. – IR-Spektren: Perkin-Elmer 299 (KBr). – ^{1}H-NMR-Spektren: Bruker AC 300, 300 MHz (DMSO bzw. $CDCl_3$ und TMS als int. Standard) und Bruker WH 90, 90 MHz.

Literatur

1 C. W. Schellhammer, Ketone, in: Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Hrsg. E. Müller, 4. Aufl., Bd. VII/2a, S. 138, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1973.

2 P. H. Gore, Aromatic Ketone Synthesis, in: Friedel-Crafts and related reactions, Ed. G. A. Olah, Vol. III, S. 57, John Wiley & Sons Inc., New York–London–Sydney 1964.

3 M. Soliva, Arzneim.-Forsch. *13*, 517 (1963).

4 J. Büchi, Grundlagen der Arzneimittelforschung und der synthetischen Arzneimittel, S. 567, Birkenhäuser Verlag, Basel und Stuttgart 1863.

5 J. Büchi, L. T. Oey und X. Perlia, Arzneim.-Forsch. *22*, 1071 (1972).

[Ph 361]