

2-Phenyl-4[bis(2-chlorethyl)aminomethyl]-5-acetyl-thiazol-hydrochlorid (5a)

Eine eisgekühlte Lösung von 1,5 ml (21 mmol) Thionylchlorid in 5 ml Chloroform wird mit 0,5 g (1,5 mmol) 2-Phenyl-4[bis(2-hydroxyethyl)aminomethyl]-5-acetyl-thiazol in 5 ml Chloroform versetzt und noch 1 h gekühlt. Nach 20 h bei Raumtemp. wird 1 h unter Rückfluß erwärmt, dann Chloroform und Thionylchlorid entfernt. Der Rückstand wird mit einer kleinen Menge Chloroform und Chlorwasserstoff in absol. Ethanol versetzt, die erhaltene Lösung mit Tierkohle gekocht, heiß filtriert, gekühlt und mit wasserfr. Ether gefällt. Weiße Substanz, Schmp. 150–152° (Zers.). Ausb. 0,17 g (50 %) **5a** IR (KBr): 1670 (CO).

Die Verbindungen **5b–d** und **6a–c** wurden auf die gleiche Weise dargestellt (Tab. 2).

Literatur

- 1 I. Simiti und S. Silberg, Proceedings of the National Congress of Pharmacy, Bucarest, 7–9 Nov. 1968, Abstr. p. 34.
- 2 Gh. Hintz, R. D. Pop, M. Tămaş, I. Simiti und B. Holm, Acta Pharm. Suec. 16, 319 (1979).
- 3 G. Cavallini, E. Massorini, D. Nardi und I. Mauri, G. Mal. Infett. Parassit. 13, 255 (1961).
- 4 I. Simiti, M. Coman und I. Schwartz, Rev. Roum. Chim. 18, 685 (1971).
- 5 I. Simiti und A. Mureşan, Rev. Roum. Chim. 21, 1073 (1976).
- 6 S. Pop und V. Aruştei, Clujul Med. XLV, 471 (1972).

[Ph 520]

Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 941–946 (1982)

Antimykobakterielle N-Alkylbenzylamine: Synthese und Testung von 4-Aminomethyl-2-hydroxy-benzoesäure und Homologen

Wolfgang Meindl, Erwin v. Angerer, Gotthard Ruckdeschel*** und Helmut Schönenberger***)

** Institut für Pharmazie der Universität Regensburg, Universitätsstr. 31, 8400 Regensburg

*** Max-von-Pettenkofer-Institut, Klinikum Großhadern, Medizinische Mikrobiologie, Marchioninstraße 15, 8000 München 70

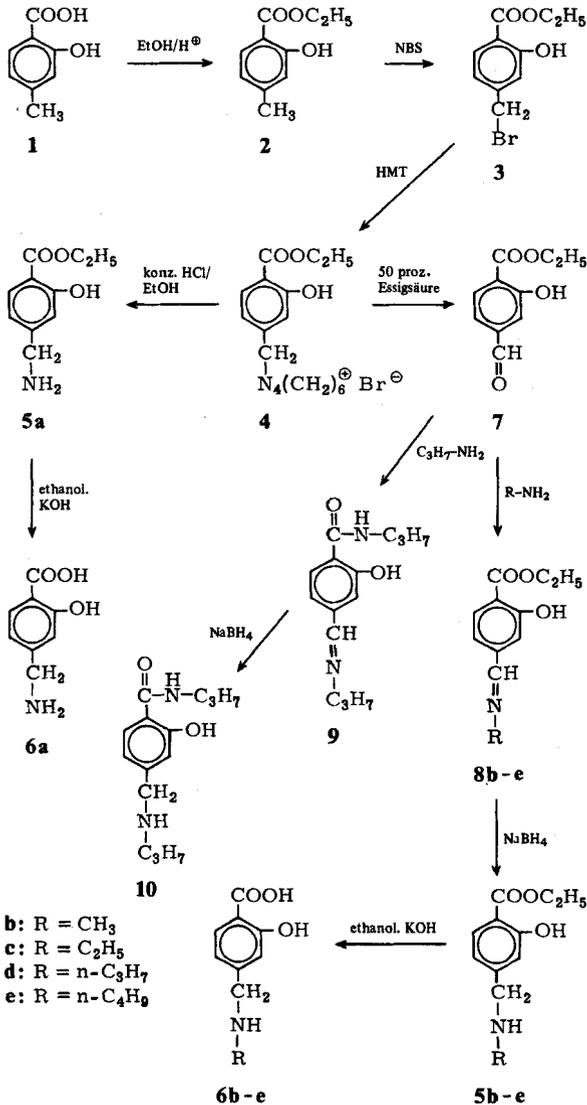
Eingegangen am 5. November 1981

Es wird die Synthese und die antimykobakterielle Wirkung (*M. tuberculosis* H 37 Ra und *M. tuberculosis* H 37 Rv, MHK > 250 µg/ml) von 4-Aminomethyl-2-hydroxy-benzoesäure und den N-Alkylhomologen (N-CH₃ bis N-C₄H₉) beschrieben.

Antimycobacterial N-Alkylbenzylamines: Synthesis and Evaluation of 4-Aminomethyl-2-hydroxybenzoic Acid and its Homologues

The synthesis and the antimycobacterial activities (*M. tuberculosis* H 37 Ra and *M. tuberculosis* H 37 Rv, MIC > 250 µg/ml) of 4-aminomethyl-2-hydroxybenzoic acid and its N-alkyl derivatives (N-CH₃ to N-C₄H₉) are described.

Die Feststellung, daß der Austausch von NH_2 durch $\text{CH}_2\text{-NH}_2$ am Benzolring von Sulfonamiden zu antimikrobiellen Verbindungen mit verändertem Wirkungsspektrum führt ¹⁾, veranlaßte uns zur Synthese und Testung des potentiellen Tuberkulostatikums 4-Aminomethyl-2-hydroxy-benzoessäure (Homo-p-amino-salicylsäure) (**6a**) und der N-Alkylhomologen **6b-e** (N- CH_3 bis N- C_4H_9). Dieser dem Tuberkulosetherapeutikum p-Aminosalicylsäure nahestehende Verbindungstyp enthält gleichzeitig die Grundstruktur der Benzylamine, deren spezifisch antimykobakterielle Wirkung durch Ring- und N-Alkylsubstitution optimierbar ist ²⁾³⁾.



Für die Herstellung der Homo-p-amino-salicylsäure (**6a**) und der homologen N-Alkyl-derivate **6b-e** aus 2-Hydroxy-4-methylbenzoesäure (**1**) wurde folgender Syntheseweg eingeschlagen: Durch Seitenkettenhalogenierung des Ethylesters **2** mit N-Bromsuccinimid entsteht der 4-Brommethyl-2-hydroxy-benzoesäureethylester (**3**), der sich glatt mit Hexamethylentetramin unter Bildung des quartären Ammoniumsalzes **4** umsetzt. **4** wird nach *Delèpine*⁴⁾ mit HCl/EtOH zum 4-Aminomethyl-2-hydroxy-benzoesäureethylester (**5a**) hydrolysiert und anschließend mit ethanol. KOH zur Säure **6a** verseift.

Das quartäre Ammoniumsalz **4** wird nach *Sommelet*⁵⁾ durch Erhitzen in 50proz. Essigsäure in die Formylverbindung **7** übergeführt, die mit den Alkylaminen die Imine **8b-e** ergibt. Sie werden mit NaBH₄ zu den Benzylaminen **5b-e** reduziert und mit etherischer HCl ausgefällt. Nach Verseifung der Ester mit ethanol. KOH und Zugabe von ether. HCl erhält man **6b-e**.

Die Prüfung auf antimykobakterielle Wirkung erfolgte an den Teststämmen M. tuberculosis H 37 Ra und M. tuberculosis H 37 Rv. Neben **6a-e** wurden die als Zwischenprodukte anfallenden Ethylester **5a-e** und das 2-Hydroxy-4-propylamino-methyl-benzoesäure-propylamid (**10**) in die Testung miteinbezogen. Bei allen Verbindungen ist mit steigender Konzentration eine Abnahme der Kolonienzahl festzustellen, die minimale Hemmkonzentration ist jedoch jeweils > 250 µg/ml.

Tab. 1: Konstanten von **5b-e** und **6b-e**

| Nr. | Formel (Mol.-Masse) | Schmp.° (Lösungsmittel) | Ausb. (% d. Th. bez. auf 7) | Elementaranalyse | | |
|-----------|--|----------------------------|-----------------------------------|------------------|------|-----|
| | | | | Ber.: Gef.: | C | H |
| 5b | C ₁₁ H ₁₅ NO ₃ · HCl (245.7) | 220 (EtOH) | 35 | 53.8 | 6.56 | 5.7 |
| | | | | 53.6 | 6.90 | 5.7 |
| 6b | C ₉ H ₁₁ NO ₃ · HCl (217.7) | 223 (i-Propanol) | 36 | 49.7 | 5.56 | 6.4 |
| | | | | 49.7 | 5.68 | 6.2 |
| 5c | C ₁₂ H ₁₇ NO ₃ · HCl (259.7) | 220 (EtOH) | 55 | 55.5 | 6.99 | 5.4 |
| | | | | 55.5 | 7.07 | 5.4 |
| 6c | C ₁₀ H ₁₃ NO ₃ · HCl (231.7) | 242 (i-Propanol) | 58 | 51.8 | 6.09 | 6.0 |
| | | | | 51.7 | 6.24 | 6.0 |
| 5d | C ₁₃ H ₁₉ NO ₃ · HCl (273.8) | 217 (EtOH) | 62 | 57.0 | 7.36 | 5.1 |
| | | | | 57.1 | 7.21 | 5.1 |
| 6d | C ₁₁ H ₁₅ NO ₃ · HCl (245.7) | 235 (i-Propanol) | 61 | 53.8 | 6.56 | 5.7 |
| | | | | 53.8 | 6.64 | 5.6 |
| 5e | C ₁₄ H ₂₁ NO ₃ · HCl (287.8) | 228 (EtOH) | 58 | 58.4 | 7.71 | 4.9 |
| | | | | 58.1 | 7.73 | 4.6 |
| 6e | C ₁₂ H ₁₇ NO ₃ · HCl (259.7) | 253 (i-Propanol) | 60 | 55.5 | 6.99 | 5.4 |
| | | | | 55.2 | 7.11 | 5.3 |

Tab. 2: $^1\text{H-NMR}$ -Daten der Verbindungen **5b-e** und **6b-e**; δ (ppm), CD_3OD , TMS

| Nr. | Aromat. H | $-\text{COOC}_2\text{H}_5$ | | $-\text{CH}_2\text{NH}-$ | $-\text{NH-Alkyl}$ | | |
|-----------|------------------|----------------------------|----------------------------|--------------------------|--|--|--|
| | | CH_2 | CH_3 | | | | |
| 5b | 8.1–7.0 m, 3H | 4.4 q, ^a ,2H | 1.4 t, ^a ,3H | 4.2 s,2H | -CH ₃ 2.8 s, 3H | | |
| 6b | 8.1–7.0 m, 3H | | | 4.2 s,2H | -CH ₃ 2.8 s,3H | | |
| 5c | 8.1–7.0 m, 3H | 4.4 q, ^a ,2H | 1.4 t, ^a ,3H | 4.2 s,2H | -CH ₂ 2.7 q, ^a ,2H | -CH ₃ 1.1 t, ^a ,3H | |
| 6c | 8.1–7.0 m, 3H | | | 4.2 s,2H | -CH ₂ 3.2 q, ^a ,2H | -CH ₃ 1.4 t, ^a ,3H | |
| 5d | 8.1–7.0 m, 3H | 4.5 q, ^a ,2H | 1.5 t, ^a ,3H | 4.2 s,2H | -CH ₂ 3.1 t, ^a ,2H | -CH ₂ 2.1–1.5 m,2H | -CH ₃ 1.1 t, ^a ,3H |
| 6d | 8.1–7.0 m, 3H | | | 4.2 s,2H | -CH ₂ 3.1 t, ^a ,2H | -CH ₂ 2.1–1.5 m,2H | -CH ₃ 1.0 t, ^a ,3H |
| 5e | 8.1–7.0 m, 3H | 4.5 q, ^a ,2H | 1.5 t, ^a ,3H | 4.2 s,2H | -CH ₂ 3.1 t, ^a ,2H | -CH ₂ -CH ₂ 2.1–1.2 m,4H | -CH ₃ 1.1 t, ^a ,3H |
| 6e | 8.1–7.0 m, 3H | | | 4.2 s,2H | -CH ₂ 3.1 t, ^a ,2H | -CH ₂ -CH ₂ 2.0–1.2 m,4H | -CH ₃ 1.1 t, ^a ,3H |

^a J = 7 Hz**Experimenteller Teil**

Schmp.: Büchi 510-Schmelzpunktapparat, nicht korr.; $^1\text{H-NMR}$: Varian EM 360 A (60 HMz), TMS als int. Stand.; *Elementaranalysen*: Mikroanalytisches Labor der Universität Regensburg.

4-Brommethyl-2-hydroxy-benzoesäureethylester (3)

18.2 g (0.1 mol) Kresotinsäureethylester (**2**) werden in 100 ml CCl_4 gelöst, mit 17.8 g (0.1 mol) N-Bromsuccinimid und 0.2 g (1 mmol) 2,2'-Azobis-(2-methylpropionitril) versetzt und 3 h am Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen saugt man das Succinimid ab und entfernt das Lösungsmittel i. Vak. Schmp. 58°; Ausb. 18 g (70 % d. Th.); $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{BrO}_3$ (259.1). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) =

11.0 (s; 1H, OH), 8.0–7.0 (m; 3H, arom.), 4.4 (s; 2H, CH₂-Br), 4.3 (q, J = 7 Hz; 2H, CH₂CH₃), 1.4 (t, J = 7 Hz; 3H, CH₂CH₃).

4-Aminomethyl-2-hydroxy-benzoesäureethylester (5a)

2.6 g (0.01 mol) **3** und 1.41 g (0.01 mol) Hexamethylentetramin werden in jeweils 50 ml CHCl₃ gelöst und zusammengegeben. Nach 3 h Erhitzen am Rückfluß ist die Abscheidung des quartären Ammoniumsalzes **4** beendet. Die Kristalle werden nach dem Trocknen in 2.5 ml (0.03 mol) 12 N-HCl und 5.5 ml (0.12 mol) 96proz. EtOH gelöst. Nach Abscheiden des Diethylformals wird i. Vak. abgezogen und der feste Rückstand zweimal mit HCl/EtOH in gleicher Weise behandelt. Nach Zugabe von gesättigter KHCO₃-Lösung wird die Base mit Ether extrahiert und das Hydrochlorid mit ether. HCl ausgefällt. Farblose Kristalle, Schmp. 234° (i-Propanol); Ausb. 1.5 g (65 % d. Th.); C₁₀H₁₃NO₃ · HCl (231.7) Ber. C 51.8 H 6.09 N 6.0 Gef. C 51.5 H 6.06 N 6.1. ¹H-NMR (CD₃OD): δ (ppm) = 8.1–7.0 (m; 3H, arom.), 4.4 (q, J = 7 Hz; 2H, CH₂CH₃), 4.2 (s; 2H, CH₂NH₂), 1.4 (t, J = 7 Hz; 3H, CH₂CH₃).

4-Aminomethyl-2-hydroxy-benzoesäure (6a)

1 g (4.3 mmol) **5a** wird mit 25,9 ml (0.0129 mol) 0.5 N-ethanol. KOH mehrere Std. zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit einem Überschuß ether. HCl versetzt und abgezogen. Farblose Kristalle, Schmp. 261° (i-Propanol); Ausb. 0.8 g (91 % d. Th.); C₈H₉NO₃ · HCl (203.6) Ber. C 47.2 H 4.95 N 6.9 Gef. C 47.0 H 4.85 N 7.0. ¹H-NMR (CD₃OD): δ (ppm) = 8.1–7.0 (m; 3H, arom.), 4.2 (s; 2H, CH₂NH₂).

4-Formyl-2-hydroxy-benzoesäureethylester (7)

40 g (0.1 mol) **4** werden 2 h in 400 ml 50proz. Essigsäure gekocht. Man gießt den Ansatz in H₂O, extrahiert mit Ether, wäscht mit KHCO₃-Lösung und zieht ab. Hellgelbe Kristalle, Schmp. 48°; Ausb. 10.0 g (51 % d. Th.); C₁₀H₁₀O₄ (194.2); ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 11.0 (s; 1H, OH), 10.0 (s; 1H, CHO), 8.1–7.2 (m; 3H, arom.), 4.5 (q, J = 7 Hz; 2H, CH₂CH₃), 1.5 (t, J = 7 Hz; 3H, CH₂CH₃).

Normalvorschrift für **8b–e** und **9**

7 wird tropfenweise mit einem Überschuß des betreffendenamins im Eisbad versetzt und der Ansatz 20 min gerührt. Dann wird in CHCl₃ aufgenommen, die organische Phase mit H₂O neutral gewaschen, getrocknet und abdestilliert. Die Umsetzung erfolgt nahezu quantitativ. Zur Synthese von **9** wird mit einem Überschuß Propylamin kurze Zeit am Rückfluß erhitzt.

Normalvorschrift für **6b–e** und **10**

Die Reduktion der Imine **8b–e** und **9** wird mit einem Überschuß an NaBH₄ in absol. EtOH durchgeführt. Nach Abziehen und Zugabe von H₂O wird mit Ether extrahiert und mit etherischer HCl werden **5b–e** gefällt. Die Verseifung der 4-Alkylaminomethyl-2-hydroxy-benzoesäureethylester **5b–e** erfolgt analog **6a**.

2-Hydroxy-4-n-propylaminomethyl-benzoesäure-propylamid (10)

Farblose Kristalle, Schmp. 230° (EtOH); Ausb. 60 % d. Th.; C₁₄H₂₂N₂O₂ · HCl (286.8) Ber. C 58.6 H 8.08 N 9.8 Gef. C 58.5 H 7.95 N 9.5. ¹H-NMR (CD₃OD): δ (ppm) = 8.1–7.0 (m; 3H, arom.), 4.2 (s; 2H, CH₂NH), 3.1 (t, J = 7 Hz; 2H, CONHCH₂CH₂CH₃), 3.0 (t, J = 7 Hz; 2H, NHCH₂CH₂CH₃), 2.0–1.2 (m; 4H, CONHCH₂CH₂CH₃ und NHCH₂CH₂CH₃), 1.1 (t, J = 7 Hz; 3H, NHCH₂CH₂CH₃), 1.0 (t, J = 7 Hz; 3H, NHCH₂CH₂CH₃).

Prüfung auf tuberkulostatische Wirkung

Röhrchenverdünnungstest; Nährmedium: *Löwenstein-Jensen-Medium* mit Glycerin; geometrische Verdünnungsreihe ab 250 µg/ml; Teststämme: *M. tuberculosis* H 37 Ra und *M. tuberculosis* H 37 Rv; Inokulum: 10 µl einer Bakteriensuspension aus frisch angezüchteten Kulturen, Dichte E = 1.0, Schichtdicke 1 cm, Filter 500 nm; Inkubationsdauer bei 37°: 21 d.

Literatur

- 1 G. Domagk, *Klin. Wochenschr.* 21, 448 (1942).
- 2 G. Ruckdeschel, D. Stransky und H. Schönenberger, *Pharmazie* 32, 119 (1977).
- 3 G. Ruckdeschel, D. Stransky und H. Schönenberger, *Pharmazie* 31, 374 (1976).
- 4 M. Delépine, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 13, 358 (1895).
- 5 Houben-Weyl, *Methoden der Organischen Chemie*, Bd. VII, Teil 1, S. 194, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1954.

[Ph 521]

Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 946–949 (1982)

Über die Hydrolyse von N-Nicotinoylprocain in Kaninchenserum

Reinhold Wintersteiger

Institut für Pharmazeutische Chemie, Universität Graz, A-8010 Graz, Österreich

Eingegangen am 10. November 1981

Die Spaltung der Esterbindung bzw. der Säureamidbindung von N-Nicotinoylprocain in Kaninchenserum wird untersucht. Sowohl nach i. v. als auch nach i. p. Applikation des Wirkstoffes konnte schon nach 3 Minuten vollständige Spaltung in Diethylaminoethanol und N-Nicotinoyl-p-Aminobenzoessäure beobachtet werden. Eine weitere Aufspaltung in Nicotinsäure und p-Aminobenzoessäure wurde auch nach 5 Stunden nicht festgestellt.

Hydrolysis of N-Nicotinoylprocaine in Rabbit Serum

The splitting of the ester and amide bonds of N-nicotinoylprocaine in rabbit serum is investigated. After i. v. or i. p. administration of the drug its complete decomposition to diethylaminoethanol and N-nicotinoyl-p-aminobenzoic acid is observed after 3 minutes. Up to 5 hours after administration no transformation into nicotinic acid and p-aminobenzoic acid took place.

Eine Reihe von Untersuchungen beschäftigt sich mit der Wirkung von Nicotinoylprocain (4-Aminobenzoessäure-(β-diethylamino)-ethylester Hydrochlorid = NP), wobei vor allem die erfolgreiche Anwendung dieses Wirkstoffes als Adjuvans zur Behandlung von Krebskranken hervorzuheben ist¹⁾.

In vitro-Untersuchungen mit Blutserum von Wistarratten ergaben für die Esterhydrolyse von NP eine Halbwertszeit von 8,6 Min. Eine weitere Aufspaltung der dabei entstehenden N-Nicotinoyl-p-ami-