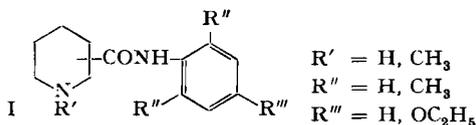


142. Neue Lokalanästhetika

von H. Rinderknecht¹⁾

(27. IV. 59)

Im Verlauf einer Untersuchung über neue Lokalanästhetika mit Dauerwirkung wurde eine Serie Piperidincarboxamide von der allgemeinen Formel I hergestellt. Die Synthese solcher Xylocain-Analogen wurde durch die Beobachtung angeregt, dass Pyridincarbonsäuren erfolgreich nach der Gemischtes-Anhydrid-Methode direkt mit Aminen, Aminosäuren usw. umgesetzt werden können. Es wurden auf diese Weise Nicotinamid, Isonicotinoyl-hydrazid, Nicotinoyl-tryptophan, Nicotinoyl-phenyl-äthyl-amin, Nicotinoyl-tyramin, Nicotinoyl-thiosemicarbazid usw. aus Nicotinsäure und Amin bzw. Aminosäure in guter Ausbeute gewonnen. Im letztgenannten Fall wurde ein zweites Produkt isoliert und als Carbäthoxythiosemicarbazid identifiziert. Die Kondensation von Nicotinsäure mit Aminotetrazol lieferte neben dem erwarteten Nicotinoylaminotetrazol ebenfalls ein weiteres Produkt, das jedoch nicht identifiziert werden konnte.



Picolinoyl-, Nicotinoyl- und Isonicotinoyl-2,6-xylidide und p-Äthoxyisonicotinoyl-anilid wurden nach der gleichen Methode als kristalline Verbindungen erhalten. Behandlung mit Methyljodid lieferte die entsprechenden Methojodide, welche nach Überführen in die Methochloride katalytisch zu den N-Methylpiperidin-carboxamiden reduziert wurden. Diese Verbindungen zeigten in der pharmakologischen Prüfung²⁾ ausgezeichnete lokalanästhetische Wirkung von der Grössenordnung und Dauer derjenigen des Xylocains und besaßen Toxizitäten ähnlich der des letzteren. Nach Abschluss dieser Arbeit 1953 erschien eine Veröffentlichung über die Synthese des N-Methylpiperidolinsäure-2,6-xylidids nach einer etwas verschiedenen Methode und mehrere Abhandlungen über klinische Versuche, welche die in unseren Laboratorien erhaltenen Resultate bestätigen³⁾.

¹⁾ Gegenwärtige Adresse: CALIFORNIA CORPORATION FOR BIOCHEMICAL RESEARCH, Los Angeles, Calif.

²⁾ Wir danken dem Leiter der Pharmakologischen Abteilung, Herrn J. Lock, für die Überlassung dieser Resultate.

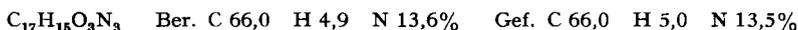
³⁾ B. EKENSTAM, B. EGNER & G. PETTERSON, *Acta chem. scand.* **11**, 1183 (1957); K. G. DHUNER & O. OLJELUND, *Brit. J. Anesthesia* **28**, 503 (1956); J. M. MUMFORD & T. C. GRAY, *ibid.* **29**, 210 (1957).

Experimenteller Teil

Nicotinamid. 4,9 g Nicotinsäure wurden in einer Mischung von 50 ml trockenem Dioxan und 4,04 g Triäthylamin gelöst. Darauf wurden 4,32 g Äthylchlorcarbonat während 10 Min. tropfenweise zufließen gelassen unter Rühren und Abkühlen auf 10°. Die Reaktionsmischung wurde noch 15 Min. bei 10° stehengelassen und darauf ein kräftiger Strom von Ammoniakgas in die Lösung eingeleitet. Nach mehrstündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde abfiltriert und das Filtrat zur Trockne verdampft. Der Rückstand wurde aus Äthylacetat umkristallisiert und lieferte 3,5 g Nicotinamid, Smp. 127–129°.

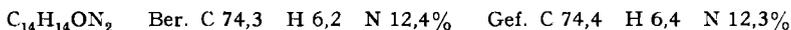
Isonicotinoylhydrazid. Das gemischte Anhydrid wurde nach der eben beschriebenen Arbeitsweise aus 4,9 g Isonicotinsäure und 4,3 g Äthylchlorcarbonat in 100 ml Dioxan bereitet. Es wurden nun auf einmal 8 ml Hydrazinhydrat (100%) zugefügt und die Mischung bei Zimmertemperatur unter Rühren einige Std. sich selbst überlassen. Das Lösungsmittel und überschüssiges Hydrazinhydrat wurden im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Alkohol extrahiert. Nach Abtrennen einer öligen Schicht wurde der Alkoholauszug auf ein kleineres Volumen eingengt und abgekühlt. Es wurden 3,2 g kristallines Isonicotinoylhydrazid erhalten. Smp. 161–164°. Sein Vanillinderivat hatte Smp. 224–226°.

DL-Nicotinoyl-tryptophan. Eine Lösung von 4,1 g DL-Tryptophan in 5 ml 4-n. Natronlauge und 10 ml Wasser wurde auf einmal zu dem gemischten Anhydrid zugegeben, welches wie oben aus 2,46 g Nicotinsäure, 3,7 g Tri-n-butylamin und 2,16 g Äthylchlorcarbonat in 25 ml Dioxan hergestellt worden war. Nach halbstündigem Rühren bei ca. 8° wurde das Reaktionsgemisch filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum zur Trockne verdampft und der Rückstand mit 100 ml Wasser versetzt. Es schied sich ein gelbes Öl ab, welches mit 2-n. Natronlauge und Äther geschüttelt wurde, bis sich zwei klare Schichten bildeten. Die wässrige Schicht wurde mit 2-n. Salzsäure angesäuert. Das gelb-braune ölige Produkt erstarrte alsbald. Es wurde gründlich mit Wasser gewaschen und über Phosphorpentoxyd getrocknet. Ausbeute: 3,6 g. Umkristallisieren aus Äthylacetat lieferte reines DL-Nicotinoyl-tryptophan vom Smp. 237°.



L-Nicotinoyl-phenylalanin. Rohes L-Nicotinoyl-phenylalanin, das auf ähnliche Weise erhalten wurde, wurde aus Wasser umkristallisiert: Smp. 177–179°, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -42^\circ$ (c = 0,68 in Methanol). HUANG *et al.*⁴⁾ fanden Smp. 177–178° und $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -45 \pm 1^\circ$.

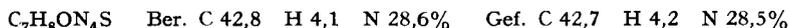
N-(β-Phenäthyl)-nicotinamid. Eine Lösung von 5 g Phenäthylamin in Dioxan wurde zum gemischten Anhydrid aus 4,9 g Nicotinsäure, 4,1 g Triäthylamin und 4,3 g Äthylchlorcarbonat zufließen gelassen. Das Reaktionsgemisch wurde mit Äther verdünnt, mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Äthers hinterblieb ein dickflüssiges Öl, welches bei 195°/1–2 Torr destillierte und beim Stehen erstarrte. Umkristallisieren aus Benzol-Petroläther lieferte ein Produkt vom Smp. 80–82°. Ausbeute: 5,6 g.



Nicotinoyltyramin. Rohes Nicotinoyltyramin (7,4 g), welches in ähnlicher Weise aus 4,9 g Nicotinsäure und 6,9 g Tyramin erhalten worden war, gab aus Methanol Reinprodukt vom Smp. 183–184°.

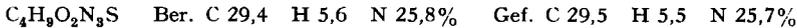


Nicotinoyl-thiosemicarbazid. Eine Lösung vom gemischten Anhydrid aus 4,9 g Nicotinsäure und 4,3 g Äthylchlorcarbonat in Dioxan wurde tropfenweise einer Lösung von 3,6 g Thiosemicarbazid in 200 ml Dioxan bei 70° zugesetzt. Die orangegefärbte Lösung wurde noch 4 Std. unter Rückfluss erhitzt. Das Nicotinoyl-thiosemicarbazid, das sich ausschied, wurde abfiltriert und aus Wasser umkristallisiert. Ausbeute: 1,5 g, Smp. 182–184°.



⁴⁾ H. T. HUANG & C. NIEMANN, J. Amer. chem. Soc. **73**, 1555 (1951).

Das Filtrat wurde zu einem Sirup eingeengt, mit Natriumcarbonatlösung geschüttelt und mit einer Mischung von Äther und Benzol ausgezogen. Verdampfen des Extraktes liess 0,15 g einer Substanz zurück, die nach Umkristallisieren aus Benzol bei 180° schmolz. Der wässrige Anteil schied nach längerem Stehen 1,25 g des gleichen Materials ab. Umkristallisieren aus Wasser lieferte reines *Carbäthoxy-thiosemicarbazid*, Smp. 184–186°.

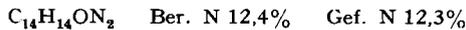


Nicotinoylamino-tetrazol. Eine Lösung von 4,4 g Aminotetrazol in 30 ml Aceton und 25 ml Wasser wurde mit dem gemischten Anhydrid aus 4,9 g Nicotinsäure und 4,3 g Äthylchlorcarbonat in Tetrahydro-furan umgesetzt. Nach $\frac{1}{2}$ Std. wurde die entstandene Fällung abfiltriert und mit heissem Wasser gewaschen. Umkristallisieren aus Wasser gab 2,4 g Nicotinoyl-aminotetrazol, welches bei 300° noch nicht schmolz.



Das Filtrat lieferte ein zweites Produkt, das bei 300° noch nicht schmolz und durch Mikroanalyse nicht identifiziert werden konnte.

Nicotinoyl-2,6-xylylid. Das Rohprodukt wurde nach der üblichen Arbeitsweise aus Nicotinsäure und 2,6-Xylydin erhalten. Aus Alkohol umkristallisiert, Smp. 108–110°.

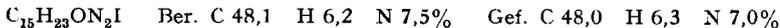


Nicotinoyl-2,6-xylylid-methojodid. Ein Gemisch von 10 g Nicotinoylxylylid und 10 g Methylojodid in 50 ml Alkohol wurde bei Zimmertemperatur 24 Std. stehengelassen. Das gelbe, kristalline Produkt wurde abfiltriert und aus Alkohol umkristallisiert. Smp. 213–215°.

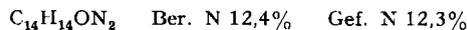


Das entsprechende Methochlorid wurde durch Schütteln einer alkoholischen Lösung des Methojodids mit Silberchlorid erhalten. Smp. 197–198° (Zers.).

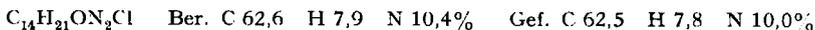
N-Methylpicotinoyl-2,6-xylylid-hydrojodid. 11,5 g des obigen Methochlorides wurden in Essigsäure gelöst und mit 1 g Pt-Katalysator bei Atmosphärendruck und Zimmertemperatur hydriert. Nach Absorption von 3 Mol. Wasserstoff wurde vom Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde mit Benzol verrieben. Das so erhaltene Hydrochlorid war hygroskopisch und wurde zur Identifizierung durch Erhitzen mit einer alkoholischen Lösung von KJ ins Hydrojodid übergeführt. Das letztere wurde aus Alkohol umkristallisiert und hatte Smp. 224–226°.



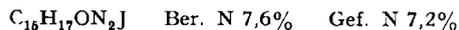
Picolinoyl-2,6-xylylid. Das analog dem Nicotinoylxylylid hergestellte Rohprodukt wurde aus Cyclohexan umkristallisiert und hatte Smp. 105–106°.



Pipicolinoyl-2,6-xylylid-hydrochlorid. Picolinoyl-2,6-xylylid wurde mit Pt-Katalysator in alkoholischer Lösung, die überschüssige Salzsäure enthielt, wie oben hydriert. Das Produkt wurde aus Alkohol umkristallisiert und hatte Smp. 267–268°.



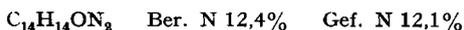
Picolinoyl-2,6-xylylid-methojodid. Ein Gemisch von 67,9 g Picolinoyl-2,6-xylylid, 85,2 g Methyljodid und 250 ml Alkohol wurde im geschlossenen Rohr 19 Std. auf 110° erhitzt. Das kristalline Produkt wurde abfiltriert und aus 75-proz. Alkohol umkristallisiert. Smp. 218° (Zers.)



N-Methylpipicolinoyl-2,6-xylylid-hydrojodid. Picolinoylxylylid-methojodid wurde in 50-proz. Essigsäure mit Pt-Katalysator wie oben hydriert. Das Produkt wurde aus Isopropanol umkristallisiert und hatte Smp. 217–218°.



Isonicotinoyl-2,6-xylylidid. Das in üblicher Weise aus Isonicotinsäure und 2,6-Xylidin erhaltene Produkt wurde aus Benzol umkristallisiert und hatte Smp. 161–162°.

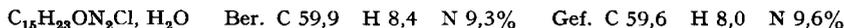


Isonicotinoyl-2,6-xylylidid-methojodid. Das nach der für Nicotinoylxylylidid-methojodid beschriebenen Methode erhaltene Produkt wurde aus Alkohol umkristallisiert und hatte Smp. 198–200°.

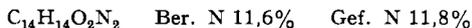


Das entsprechende Methochlorid wurde wie oben hergestellt und hatte Smp. 227–229° (Zers.) nach Umkristallisieren aus Alkohol-Aceton-Äther.

N-Methylisonipecotinoyl-2,6-xylylidid-hydrochlorid. Das entsprechende Methochlorid wurde wie oben in Essigsäurelösung hydriert. Das Produkt wurde aus Aceton-Alkohol umkristallisiert und hatte Smp. 278–279°.



Picolinoyl-phenetidin. Das nach der oben beschriebenen Methode dargestellte Rohprodukt wurde aus Aceton oder Alkohol umkristallisiert und hatte Smp. 120–122°.

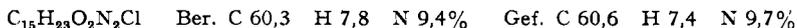


Picolinoylphenetidin-methojodid. Picolinoylphenetidin wurde wie oben im Bombenrohr methyliert. Das Produkt wurde aus Alkohol umkristallisiert. Smp. 167°.



Das entsprechende Methochlorid schmolz bei 187–188° nach Umkristallisieren aus Isopropanol.

N-Methylpipecolinoyl-phenetidin-hydrochlorid. Durch Hydrierung von Picolinoylphenetidin-methochlorid wie oben wurde ein Produkt erhalten, welches nach Umkristallisieren aus Isopropanol bei 188–189° schmolz.



Der Firma CROOKES LABORATORIES, LTD., sei hier für die Erlaubnis, diese Arbeit zu veröffentlichen, bestens gedankt und Herrn Prof. C. NIEMANN vom California Institute of Technology, Pasadena, Kalifornien, für die Überlassung einiger Resultate, die der Verfasser in seinen Laboratorien erhalten hatte.

SUMMARY

The mixed anhydride method has been used successfully in the synthesis of a series of pyridinecarboxamides. Hydrogenation of some of these products furnished piperidinecarboxamides which were found to possess excellent local anesthetic properties and low toxicities.

Research Department, THE CROOKES LABORATORIES, LTD., London, N.W. 10