

Experimentelles. – 1. *Verbindungen.* Die verwendeten Substanzen wurden durch direkte Kupplung von Azulen bzw. Guaj-azulen mit den entsprechenden diazotierten Aminen hergestellt³⁾. Sie sind in neutraler Lösung beliebig lange stabil, zersetzen sich jedoch in saurem Milieu nach einiger Zeit.

2. *Bestimmung der Dissoziationskonstanten.* Das Dissoziations-Verhältnis c_B/c_{BH}^{\oplus} wurde mittels eines registrierenden BECKMAN-Spektrophotometers (Modell DK 1) bei $21^\circ \pm 1^\circ$ gemessen. Die Konzentrationen der Aryl-azo-azulene wurden dabei so klein als möglich gehalten, um ein Ausfallen der Salze zu verhindern.

Bei den am stärksten basischen Farbstoffen Phenyl-azo-guaj-azulen und β -Naphthyl-azo-guaj-azulen war die Konzentration c_A der Schwefelsäure von der gleichen Grössenordnung wie die Farbstoffkonzentration ($c_B + c_{BH}^{\oplus}$). Diesem Umstand wurde durch die Berechnung einer Korrekturgrösse Rechnung getragen, welche die Verminderung der wirksamen Azidität des Lösungsmittels durch die konkurrierenden Aufnahmen von Protonen durch die Farbstoffmolekeln berücksichtigt.

Die für eine Reihe von Säurekonzentrationen c_A gemessenen Verhältnisse $\log c_B/c_{BH}^{\oplus}$ wurden gegen die entsprechenden Werte $-\log c_A$ aufgetragen und graphisch ausgemittelt. Die einzelnen so erhaltenen Geraden sind zueinander praktisch parallel. Der Wert $-\log c_A$, für den $\log c_B/c_{BH}^{\oplus}$ einer Verbindung gleich Null ist, wurde aus der Darstellung abgelesen und der entsprechende pK'_{MIBK} -Wert der Eichkurve $H_0 = H_0(-\log c_A)^2$ entnommen. Der mittlere Fehler in diesen Werten beträgt $\pm 0,03$ Einheiten.

Der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT in Basel danken wir für die Unterstützung der vorliegenden Arbeit.

SUMMARY

The relative basicities and the spectral shift of the band II on protonation of 29 azo-azulenes have been measured in the system methylisobutylketone/sulfuric acid. Comparison of these data with those obtained previously in the system ethanol/hydrochloric acid indicates that they are largely independent of the solvent system used, and may therefore be correlated with characteristic values obtained from molecular orbital models.

Organisch-chemisches Laboratorium der
Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

207. Lokalanästhetisch wirksame Carbaminsäure- und Alkylkohlen säure-Ester heterocyclischer Aminoalkohole

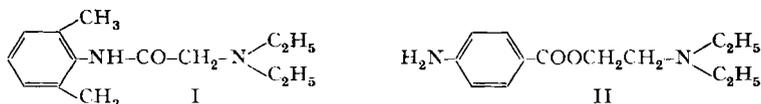
von Marc Häring

(23. VII. 59)

Im Rahmen von synthetischen Versuchen zur Gewinnung neuer Verbindungen mit lokalanästhetischer Wirkung stellten wir einige basische Derivate der Kohlensäure her. Als Richtlinie diente uns die Tatsache, dass alle bisher bekannt gewordenen stark wirksamen wasserlöslichen Lokalanästhetika drei unentbehrliche Bauelemente besitzen¹⁾: Einen *Benzolring* (der in der Regel durch Halogene, Amino-, Alkyl- oder

¹⁾ Medizin und Chemie, Bd. 6, 358, 370, 399, 411 (1958), Verlag Chemie, Weinheim; R. B. BARLOW, Introduction to Chemical Pharmacology, p. 83 ff., J. Wiley & Sons, New York 1959; C. L. LAUTENSCHLAGER, 50 Jahre Arzneimittelforschung, p. 393, Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1955; N. LÖFGREN, Xylocain, a New Synthetic Drug, Stockholm 1948; H. P. KAUFMANN, Arzneimittelsynthese, p. 122 ff., Springer-Verlag, Göttingen 1953.

Alkoxy-Gruppen substituiert ist), eine sekundäre oder tertiäre *Aminogruppe* und schliesslich eine *elektronegative Gruppe* (Ester-, Amid- oder Carbonyl-Gruppe). Diese drei Grundelemente sind z. B. in den bekannten Lokalanästhetika Xylocain (Lidocain; I) und Procain (II) enthalten:



Die Verknüpfung der Bauelemente hat man auf die verschiedenste Weise vorgenommen. So sind auch Derivate der Kohlensäure bereits unter diesem Gesichtspunkt studiert worden²⁾, jedoch nicht Kohlensäure- und Carbaminsäure-Ester von Aminoalkoholen des Typs $C_6H_5-CH(OH)-CH_2-N \begin{matrix} \curvearrowright \\ R \end{matrix}$ (III), die wir im folgenden beschreiben.

Wir prüften³⁾ die infiltrationsanästhetische Wirkung⁴⁾, die Toxizität und den Grad der Gewebsreizung bei intracutaner Applikation der Hydrochloride der dargestellten basischen Ester. Als Vergleichssubstanz diente Xylocain (I). Aus den Resultaten (Tab.) geht hervor, dass nur 2 Verbindungen die Wirkungsstärke des Xylocains erreichen, jedoch den Nachteil einer etwas höheren Toxizität (VIII a') bzw. einer deutlichen Gewebsreizung (VIII c) besitzen. Unter diesen Umständen wurde auf Leitungsanästhesie nicht geprüft, da erfahrungsgemäss nur solche Verbindungen rasch einsetzende und lang anhaltende Leitungsanästhesie erzeugen, die auch infiltrationsanästhetisch stark wirksam sind⁵⁾.

Es ist bemerkenswert, dass die Verbindungen mit dem Pyrrolidinring im Vergleich zu den entsprechenden Piperidinverbindungen bei etwa gleicher Wirksamkeit sehr viel weniger giftig sind.

Die Synthese der beschriebenen Verbindungen erfolgte nach an sich bekannten allgemeinen Methoden. Die Aminoalkohole III wurden durch Umsetzung von Phenyläthylendioxyd mit den entsprechenden sekundären cyclischen Aminen als kristalline Verbindungen erhalten⁶⁾. Acylierung derselben mit den entsprechenden Chlorameisensäure-alkylestern IV lieferte die basischen Carbonate V, welche zum Teil kristallin sind, zum Teil kristalline Hydrochloride bilden.

²⁾ Brit. Pat. 717 211, Chem. Abstr. **49**, 15967^b (1955); K. PALÁT, A. SEKERA & Č. VRBA, *Experientia* **12**, 273 (1956); R. VILLAIN, *Revue du Praticien* **5**, 2851 (1955); A. SEKERA & Č. VRBA, *Arch. Pharmaz.* **291**, 122 (1958); K. FROMHERZ, *Arch. exp. Pathol. Pharmacol.* **76**, 294 (1914); T. H. RIDER, *J. Pharmacol. exp. Therap.* **47**, 255 (1933); P. K. KNOEFEL, *ibid.* **47**, 69 (1933); YAO-TSENG HUANG, MING CHENG LU & CHANG, *Chem. Abstr.* **1947**, 2011^b.

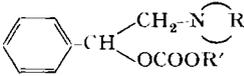
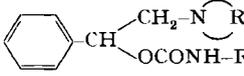
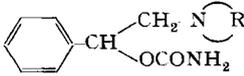
³⁾ Diese Versuche wurden von Dr. W. SURBER in unserer pharmakolog. Abteilung durchgeführt.

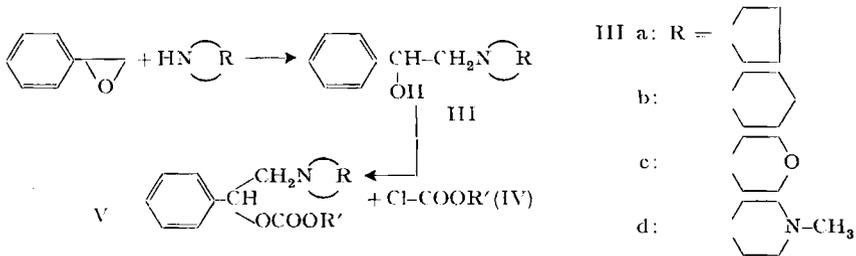
⁴⁾ Methode von BÜLBRING & WAJDA, *J. Pharmacol.* **95**, 78 (1945).

⁵⁾ So zeigten in Leitungsanästhesie-Versuchen mit je 5 Ratten nach der Methode von KOELZER & WEHR (*Arzneimittelforschung* **8**, 406 (1958)) die Verbindungen Va und IXa in 1,5-proz. Lösungen ihrer Hydrochloride Latenzzeiten von 1,5 bzw. mehr als 5 Min. bei einer Wirkungsdauer von 73 bzw. ca. 40 Min., während mit Lidocain bereits in 0,5-proz. Lösung Werte von 1 Min. Latenzzeit und 60 Min. Wirkungsdauer erhalten wurden.

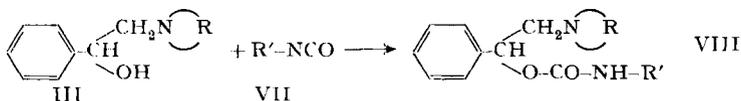
⁶⁾ Vgl. WM. S. EMERSON, a) *J. Amer. chem. Soc.* **67**, 516 (1945); b) U.S.P. 2 548 652, *Chem. Abstr.* **45**, 8039 g (1951).

Anästhesie- und Toxizitätswerte von Carbaminsäure- und Alkylkohlen säure-Estern heterocyclischer Aminoalkohole

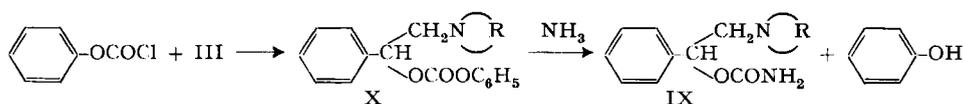
		Infiltrations- anästhesie- Anästhesie- werte ⁴⁾	Toxizität mg/kg Maus, intravenös	Gewebs- reizung
Va	R' = -C ₂ H ₅ , R =  (Pyrrolidinring)	0,85	120	-
Vb	R' = -C ₂ H ₅ , R =  (Piperidinring)	0,9	70-75	-
Vc	R' = -C ₂ H ₅ , R =  O (Morpholinring)	0,7	170	-
Vd	R' = -C ₄ H ₉ , R =  N-CH ₃ (N-Methyl- piperazinring)	0,45	140	-(+)
Vc'	R' = -C ₄ H ₉ , R = wie bei Vc	0,85	125	+
				
VIIIa	R' = C ₂ H ₅ , R = wie bei Va	0,85	94	-
VIIIa'	R' = C ₄ H ₉ , R = wie bei Va	1	40	- +
VIIIc	R' = C ₄ H ₉ , R = wie bei Vc	1	112	+ +
				
IXa	R wie bei Va	0,75	140-150	-
IXb	R wie bei Vb	0,75	75	-
IXc	R wie bei Vc	sehr schwach	300	-
I	Xylocain	1	50	-



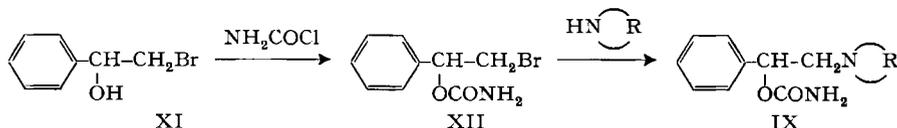
Die am Carbamat-N substituierten Carbamate VIII erhält man durch Umsetzung der Aminoalkohole III mit den entsprechenden Alkylisocyanaten VII



Schwierigkeiten bereitete die Darstellung der am Carbamat-N unsubstituierten Carbamate IX. Die zur Synthese von Carbamaten aus Carbinolen üblichen Verfahren⁷⁾ konnten nicht oder nur mit ganz unzulänglichen Resultaten auf die vorliegenden Aminoalkohole übertragen werden. Zum Ziel führte allein die Ammonolyse der Phenylkohlen säureester X der betreffenden Aminoalkohole III nach der neuen Methode (Meth. C im exp. Teil) von McLAMORE⁸⁾. Die gemischten Carbonate X ihrerseits gewannen wir durch Umsetzung von Phenylchlorformiat⁹⁾ mit den Aminoalkoholen III:



Aus IIIa konnten wir das Carbamat IXa auch durch Einwirkung von Carbamylchlorid (NH_2COCl)¹⁰⁾ erhalten, jedoch mit sehr geringer Ausbeute (Methode A im exp. Teil). Die Carbamate IXb und c bildeten sich ferner aus α -Phenyl- β -bromäthyl-carbamat (XII) durch Umsetzung mit Piperidin bzw. Morpholin mit ebenfalls sehr niedriger Ausbeute (Methode B im exp. Teil). XII wurde seinerseits aus 1-Phenyl-2-brom-äthanol (XI)¹¹⁾ und Carbamylchlorid¹⁰⁾ hergestellt:



Experimenteller Teil¹²⁾

I. *Aminoalkohole III*. 2-[Pyrrolidyl-(1')]-1-phenyl-äthanol (IIIa): 122 g Phenyläthylenoxyd und 64 g Pyrrolidin wurden unter Zusatz von 2 Tropfen 30-proz. NaOH über Nacht am Rückflusskühler auf 100° erhitzt. Das Produkt erstarrte beim Erkalten zu einer harten kristallinen Masse, aus welcher die basischen Anteile wie üblich isoliert wurden. Die Base schmolz nach Umkristallisation aus Benzin bei 53–54°, Ausbeute 179 g.

$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}$ (191,2) Äquiv.-Gew. Ber. 191,2 Gef. 192,0

Auf gleiche Weise erhielt man mit Piperidin an Stelle von Pyrrolidin die Verbindung IIIb (Smp. 67–69°), mit Morpholin IIIc (Smp. 80–81°, in Übereinstimmung mit der Literatur^{6a)}) und mit N-Methylpiperazin III d (Smp. 100–101°).

II. *Carbonate V*. Äthylkohlen säureester von 1-Phenyl-2-morpholinyl-(4')-äthanol (Vc): Eine Lösung von 20,7 g IIIc in 100 ml Aceton fügte man rasch unter Eiskühlung und Rühren zu einer Mischung von 32 g Chlorameisensäure-äthylester mit 150 ml Aceton. Unter Wärmeentwicklung kristallisierte das Hydrochlorid des basischen Kohlen säureesters aus. Die Kristalle wurden isoliert und aus Essigester-Methanol umkristallisiert. 24 g vom Smp. 185°.

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{NCl}$ (315,7) Ber. Cl- 11,26% Gef. Cl- 11,35%

⁷⁾ HOUBEN-WEYL, Methoden d. organ. Chemie **8**, 137 (1952), Georg Thieme-Verlag, Stuttgart; vgl. ferner J. Pharmacy Pharmacol. **10**, 315 (1958).

⁸⁾ W. M. McLAMORE, J. org. Chemistry **20**, 1379 (1955).

⁹⁾ M. HOEFLAKE, Rec. Trav. chim. Pays-Bas **40**, 517 (1921); die in HOUBEN-WEYL'S Methoden d. organ. Chemie **8**, 104 (1952) angegebene Vorschrift muss auf einem Irrtum beruhen, denn man erhielt beim mehrmaligen Nacharbeiten derselben kein Phenylchlorformiat.

¹⁰⁾ L. GATTERMANN, Liebigs Ann. Chem. **244**, 29 (1888).

¹¹⁾ J. READ & W. G. REID, J. chem. Soc. **1928**, 1487.

¹²⁾ Die Smp. sind nicht korrigiert.

Durch Lösen des Salzes in Wasser und Zusatz von konz. NH_3 wurde die freie Base als mit der Zeit kristallisierendes Öl ausgeschieden. Nach Kristallisation aus Benzin, Smp. 61–63°.

$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N}$ (279,3) Ber. C 64,5 H 7,6 N 5,0% Gef. C 64,7 H 7,6 N 5,5%

In entsprechender Weise stellte man *Va* (Smp. des HCl-Salzes 160–161°), *Vb* (Smp. des HCl-Salzes 158°), *Vc'* (Smp. des HCl-Salzes 158–160°) und *Vd* (Smp. des Di-HCl-Salzes 184–185°) dar.

III. *N*-substituierte Carbamate VIII. *n*-Butyl-carbaminsäure-[2-pyrrolidyl-(1')-1-phenyl-äthyl]-ester (VIIIa): 15,3 g des Aminoalkohols IIIa wurden mit 9,5 g *n*-Butylisocyanat 3 Tage auf 90° erhitzt. Das nach dem Erkalten kristallin erstarrte Material wurde in etwas mehr als der nötigen Menge 2-n. HCl gelöst, das Hydrochlorid durch einmaliges Ausschütteln mit Chloroform quantitativ in die organische Phase übergeführt und aus dieser nach Trocknung durch Zusatz von abs. Äther als Öl wieder abgeschieden. Man dekantierte die Lösungsmittel ab, wusch mit Äther nach, dekantierte erneut, zerlegte das ölige HCl-Salz hierauf mit NaOH und ätherte die abgeschiedene Base aus. Der Ätherrückstand bestand aus 22,3 g bräunlich gefärbter kristalliner Base. Durch wiederholtes Kristallisieren aus Benzin glänzende Blättchen vom Smp. 81–82°. (Das HCl-Salz kristallisierte nicht.)

$\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{N}_2$ Ber. C 70,3 H 9,0% Äquiv.-Gew. 290,3
(290,3) Gef. „ 70,2 „ 9,0% „ 286,0

Analog gewann man aus dem Aminoalkohol IIIc die entsprechende Morpholino-Verbindung VIIIc (Smp. des HCl-Salzes = 184,5–187° Zers.), aus IIIa mit Äthylisocyanat (im Druckgefäss) die Verbindung VIIIa (Smp. der Base 98–100°, Smp. des HCl-Salzes 156–159°).

IV. Carbamate IX. – Methode A: [2-Pyrrolidyl-(1')-1-phenyl-äthyl]-carbamate (IXa): 38 g IIIa wurden in 100 ml abs. Dioxan gelöst und unter Eiskühlung mit 20 g Carbamylchlorid¹⁰ versetzt. Unter raschem Temperaturanstieg erstarrte die Reaktionsmischung zu einem Kristallbrei. Man liess noch 1 Tag stehen, verdünnte dann mit Wasser, filtrierte von geringen Mengen ungelöstem Material ab, machte das Filtrat alkalisch und nahm das ausgeschiedene Öl mit Äther auf. Die Ätherlösung wurde im Vakuum auf dem Dampfbad so vollständig als möglich von den Lösungsmitteln (Dioxan + Äther) befreit, der ölige Rückstand mit Benzin aufgenommen und längere Zeit stehengelassen. Das Carbamat schied sich allmählich als feines, schweres Pulver ab. Es wurde aus Benzol unter Zusatz von wenig Benzin umkristallisiert. Erhalten 5 g vom Smp. 144–147°, in heissem Wasser löslich, in kaltem praktisch unlöslich.

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{N}_2$ (234,3) Ber. C 66,65 H 7,74% Gef. C 66,86 H 7,76%

Methode B: [2-Piperidyl-(1')-1-phenyl-äthyl]-carbamate (IXb): a) 25 g Styrol-bromhydrin (XI)¹¹ wurden mit 5 Vol.-Teilen abs. Äther vermischt, mit 15% mehr als der theoretischen Menge Carbamylchlorid¹⁰ versetzt und 2 Tage stehengelassen. Die Ätherlösung wurde sodann mit Wasser gewaschen, getrocknet, eingengt und das entstandene α -Phenyl- β -brom-äthyl-carbamate (XII) durch Benzinzusatz als Pulver abgeschieden. Durch Umkristallisieren aus Benzol-Benzin erhält man 23,2 g dieses Carbamates vom Smp. 91°.

b) 24,4 g XII wurden in 50 ml Piperidin aufgelöst, wobei eine leicht exotherme Reaktion einsetzte. Nach 2½ Tagen wurde die Mischung mit viel Wasser verdünnt und mit 100 ml 2-n. NaOH versetzt. Das gebildete Carbamate IXb des Aminoalkohols kristallisierte in glänzenden Kristallen aus. Nach längerer Eiskühlung trennte man die Kristalle ab und kristallisierte sie aus Benzol-Benzin um. 5,1 g vom Smp. 132,5–133°. (Nach Methode C (siehe weiter unten) erhielt man hingegen aus 35 g IIIb 25,3 g dieser Verbindung.)

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{N}_2$ (248,3) Ber. C 67,72 H 8,13 N 11,28% Gef. C 68,14 H 8,36 N 11,47%

Die entsprechende Morpholino-Verbindung IXc erhielt man nach Methode B mit etwa der gleich niederen Ausbeute (aus 51,4 g Aminoalkohol IIIc, 7,2 g Carbamate IXc vom Smp. 156–158°).

Methode C: [2-Pyrrolidyl-(1')-1-phenyl-äthyl]-carbamate (IXa): 19 g IIIa wurden in 100 ml Aceton gelöst und 18 g Phenylchlorformiat⁹ in Portionen zugefügt, wobei die Lösung gegen Schluss der Zugabe ins Sieden geriet und gleichzeitig das Hydrochlorid des gemischten Carbonates Xa ausfiel. Nach dem Erkalten wurde das Salz isoliert. Ausbeute 25,4 g. 20 g desselben wurden in die Mischung von 150 ml 34-proz. NH_3 + 100 ml Methanol eingetragen und 4 Std. stark gerührt. Das gebildete Carbamate hatte sich dabei kristallin abgeschieden. Ausbeute 12 g (ca. 60% der Theorie, bezogen auf IIIa), Smp. 144–147° (stimmt überein mit dem nach Methode A erhaltenen Produkt, siehe oben).

Das entsprechende *Morpholino*-Derivat IXc konnte nach dieser Methode mit etwa 40% Ausbeute dargestellt werden, das *Piperidin*-Derivat IXb mit etwa 60% Ausbeute.

Die Mikroanalysen wurden durch unser Mikroanalyt. Laboratorium (Leitung Dr. E. HÄBERLI) ausgeführt.

Zusammenfassung

Es wurde eine Reihe von Alkylkohlen säure- und Carbaminsäure-Estern heterocyclischer Aminoalkohole der allgemeinen Formel $C_6H_5CH(OH)-CH_2-N \begin{matrix} \curvearrowright \\ R \end{matrix}$ hergestellt. Diese Verbindungen besitzen im allgemeinen eine nur schwache lokalanästhetische Wirkung. Bei gleicher lokalanästhetischer Wirkung zeichnen sich die Pyrrolidinderivate vor allen anderen hergestellten heterocyclischen Derivaten (mit Ausnahme von V c) durch geringe Giftigkeit aus.

Forschungsabteilung

SIEGFRIED AKTIENGESELLSCHAFT, Zofingen

208. Ergebnisse der Tieftemperaturforschung

XXV. Weitere Rektifikationsversuche mit Stickoxyd¹⁾

von K. Clusius und M. Vecchi

(30. VII. 59)

1. Die kürzlich beschriebenen Versuche²⁾ zur Anreicherung von schwerem Stickstoff durch Rektifikation von $^{14}NO/^{15}NO$ wurden mit einer Füllkörperkolonne grösseren Durchmessers wiederholt.

Während früher mit einem Apparat von 10 mm lichter Weite gearbeitet wurde, hatte die neue gläserne Säule 20 mm Durchmesser. Als Füllkörper dienten «Braunschweiger Wendeln» 2×2 mm aus 0,1 mm starkem V4-A-Draht von enger Wicklung, die in die Säule auf eine Länge von 620 mm eingerüttelt wurden. Alle übrigen Einrichtungen blieben ungeändert. Zur Erhöhung der Messgenauigkeit wurde wiederum an ^{15}NO angereichertes Material benutzt. Es standen insgesamt 20 l reinstes Stickoxyd mit 1,78% ^{15}NO zur Verfügung.

2. Die Ergebnisse sind in der Tab. zusammengestellt. Die Versuche 1–16 liegen in der Nähe von 112°K mit 4 verschiedenen Heizleistungen, die Versuche 17–25 bei etwa 119°K mit 2 Heizleistungen. Diese belaufen sich auf 1,1 bis 7,2 Watt, was einer Verdampfungsrate von 0,3 bis 1,9 Mol/Std. entspricht, wenn man die Verdampfungswärme zu 3293 cal/Mol am Siedepunkt ansetzt³⁾. Es erscheint im Augenblick nicht nötig noch grössere Apparatedimensionen zu prüfen, weil die hier benutzten Abmessungen im Dauerbetrieb die tägliche Verarbeitung von 10–50 l Stickoxyd in einer Abstreiferkolonne gestatten würden. Die laufende Bereitstellung noch grösserer Gasmengen verlangt in einem Laborbetrieb schon halbtechnische Massnahmen und ist erst für später vorgesehen.

¹⁾ Tieftemperaturforschung XXIV. Molwärme der Isotope $^{14}N_2$ und $^{15}N_2$, Z. f. Naturforschg. 14a, im Druck.

²⁾ K. CLUSIUS & K. SCHLEICH, Helv. 42, 232 (1959).

³⁾ H. L. JOHNSTON & W. F. GIAUQUE, J. Amer. chem. Soc. 51, 3194 (1929).