

LOKALANÄSTHESIEREND WIRKSAME KOTARNINDERIVATE

Von

E. ECKHART und J. VARGA*

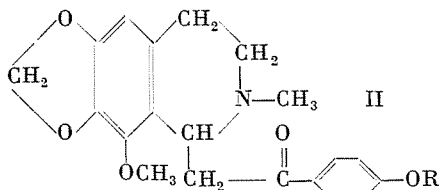
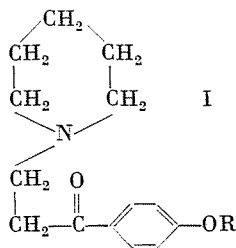
Lehrstuhl für Organische Chemie, Technische Universität Budapest

(Eingegangen am 13. September 1961)

Vorgelegt von Prof. Dr. D. BEKE

Bekanntermaßen reagiert das Kotarnin mit Verbindungen, die eine aktive Methylene- oder Methylgruppe enthalten [1—4] unter Wasseraustritt; da die Reaktionsprodukte zweifellos von der Aminokarbinolform des Kotarnins abzuleiten sind [4—6], ist ihre Bildung eigentlich eine »Aminomethylierung« [7], und die Produkte selbst können als »Mannich-Basen« betrachtet werden. Schon MANNICH wies darauf hin [8—9], daß etliche seiner β -Ketobasen einige anästhesierende Wirkung besitzen, während PROFFT [10—11] schon solche in der Praxis verwendbare fand. Diejenigen von ihm zubereiteten β -Piperidinoäthyl-4-alkoxyphenylketone (I), die für R Äthyl- oder einen längeren Alkylrest haben, besitzen eine kräftige lokalanästhesierende Wirkung; die »Falicain« genannte n-Propylverbindung gelangte in Deutschland auch in den Handel.

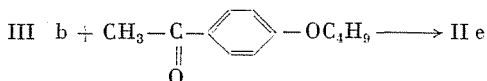
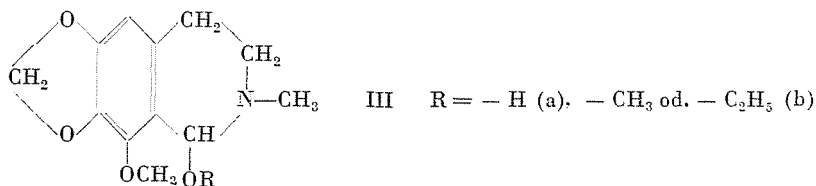
Um sie als Lokalanästhetika zu prüfen, haben wir verschiedene ω -(1-Hydrokotarninyl)-4-alkoxyacetophenone (II) dargestellt. KROPF [3] kondensierte Kotarnin mit Acetophenon in Äthanol in



R = Methyl (a), Äthyl (b),
n-Propyl (c), i-Propyl (d),
n-Butyl (e), i-Butyl (f),
n-Hexyl (g)

* Vorliegende Mitteilung wurde unter Verwendung der Angaben der Diplomarbeit von Herrn J. VARGA verfaßt.

Anwesenheit einer Sodalösung, während HOPE und ROBINSON [5] dies in neutralem Methanol ausführten. Zur Herstellung der 4-Alkoxyacetophenon-derivate erprobten wir auch andere Variationen, die wir im Falle der Reaktion des Kotarnins mit 4-n-Butoxyacetophenon verglichen. Wir erhielten in Äthylalkohol in Anwesenheit einer wässrigen Sodalösung in einer Ausbeute von 39%, in Methylalkohol ohne Soda in einer solchen von 81%, in Pyridin unter Beimengung von Äthanol in einer solchen von 77% reines ω -(1-Hydrokotarnyl)-4-n-butoxyacetophenon (II e). In Pyridin in der Gegenwart von 4-n-Butoxyacetophenon blieb Kotarnin ungelöst, und auch ohne Lösungsmittel erhielten wir unverändertes Kotarnin zurück. Es konnte so der Schluß gezogen werden, daß wahrscheinlich das Kotarnin (III a) zuerst mit dem Alkohol einen 1-Hydrokotarnyl-alkyläther (III b) bildet, der schon mit dem 4-Alkoxyacetophenon das Endprodukt ergibt. Diese Voraussetzung wird auch dadurch unterstützt, daß



wir die beste Ausbeute (83% Reinprodukt) erreichten, wenn wir den im voraus erzeugten Kotarninäthyläther (III b) [12] mit 4-n-Butoxyacetophenon reagieren ließen.

Bei einigen ω -(1-Hydrokotarnyl)-4-alkoxyacetophenonen ist es gelungen, sie unmittelbar rein, kristallinisch zu erhalten, die anderen wurden als Chlorhydrate abgeschieden und gereinigt. Die Verbindungen sind empfindlich gegen Säureüberschuß, weshalb zu der Lösung der Basen in Äther eine äquivalente Menge von Chlorwasserstoff in Äther hinzugeetrofft wurde.

Das p-Oxyacetophenon wurde mit einer geringen Abänderung der Methode von KÄSTNER [13] dargestellt, während wir die 4-Alkoxyacetophenone nach der Vorschrift von BOCKSTAHLER und WRIGHT [14] für die Darstellung von 4-n-Butoxyacetophenon herstellten. Diese letztere Verbindung erhielten wir übrigens abweichend von den Literaturangaben als Kristalle, die bei 22 °C schmolzen. Wir stellten ferner die Oxime der 4-Alkoxyacetophenone dar.

Bei den physiologischen Untersuchungen wurde festgestellt, daß die Toxizität der ω -(1-Hydrokotarnyl)-4-alkoxyacetophenone bei intravenöser und intraperitonealer Dosierung ungefähr mit der des Novocains übereinstimmt,

bei subkutaner Dosierung hingegen etwas größer ist, woraus man auf eine langsamere Eliminierung der Verbindungen schließen kann. Die Prüfung der Toxizität wurde mit einer 2%igen Lösung der salzsauren Salze in 33%igem Alkohol ausgeführt. Toxische Dosen der Stoffe verursachen eine Erregung im Zentralnervensystem und heftige Konvulsionen, die den durch Cardiazol hervorgerufenen ähnlich sind. Die Prüfung der anästhesierenden Wirksamkeit wurde mit einer 2,5% Sorboxaethen enthaltenden, 2%igen Lösung der salzsauren Salze in Wasser ausgeführt. Sämtliche verfügen über eine ziemlich große Wirkungsbreite, die aber in der Oberflächenanästhesie kleiner ist als die des Pantocains; auch stehen sie in der Leitungsanästhesie der Wirkung des Procains nach, obwohl sie an Wirkungsdauer hinter diesem nicht zurückbleiben. Einige der ω -(1-Hydrokotarnyl)-4-alkoxyacetophenone üben in der Oberflächenanästhesie, andere in der Leitungsanästhesie eine stärkere Wirkung aus, ohne daß zwischen der Qualität des Alkylrestes und der Stärke, der Dauer und dem Typus der Wirkung ein Zusammenhang zu erkennen wäre.

Versuchsteil

p-Oxyacetophenon

Nach KÄSTNERS [13] Vorschrift wurde Phenol in der doppelten Menge Eisessig gelöst und die Lösung mit BF_3 -Gas gesättigt. Die Lösung wurde zwei Stunden lang, bis zur Beendigung der Reaktion auf 70 °C gehalten. Die Ausbeute konnte erhöht werden, wenn abweichend von KÄSTNER die Lösung nicht mit Natriumacetat, sondern mit einer 20%igen NaOH-Lösung neutralisiert wurde. Während der Neutralisation, die bei kongosaurem p_{H} beendet wurde, schied sich die anfangs homogene Lösung in eine obere ölige Schicht von *p*-Oxyacetophenon und in eine untere wäßrige, die außer anorganischen Salzen auch wenig gelöstes *p*-Oxyacetophenon enthielt. Im Eisschrank erstarrte die ölige Schicht und aus der wäßrigen schied sich wenig *p*-Oxyacetophenon ab. Beide Produkte wurden abfiltriert und zuerst aus Wasser unter Beifügen von Tierkohle, dann aus wäßrigem Methylalkohol umkristallisiert. Ausbeute 78% der Theorie. Schmp. 110 °C.

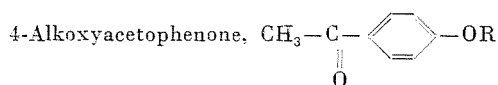
4-Alkoxyacetophenone

In einem Porzellanmörser wurden 34 g (0,25 Mol) *p*-Oxyacetophenon, 37 g (0,27 Mol) Pottasche, 0,31 Mol eines Alkyljodids oder 0,31 Mol eines Alkylbromids + 0,31 Mol KJ, und 20 ml Äthylalkohol gründlich verrieben. Die Suspension wurde am Rückflußkühler in einem Wasserbad von 90 °C 48 Stunden lang gekocht. Nach Beimengung von 50 ml Äther zum Reaktionsgemisch wurden die Salze mit 100 ml Wasser ausgezogen. Die ätherische Lösung

wurde dreimal mit einer 5%igen Lösung von NaOH, dann mit Wasser durchgeschüttelt. Manchmal entstand beim Durchschütteln mit NaOH eine untrennbare Emulsion, die durch Beigabe einiger ml gesättigter Kochsalzlösung zur Abscheidung gebracht werden konnte. Nach Entfernung des Äthers durch Destillation wurden die Verbindungen, die eine Fähigkeit zur Kristallisation zeigten, mehrere Male aus Äther umgelöst, die übrigen wurden im Vakuum fraktioniert.

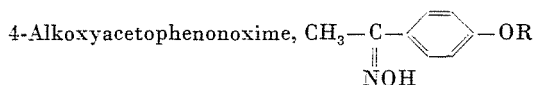
Tafel 1 enthält eine Zusammenstellung der hergestellten p-Alkoxyacetophenone sowie eine Übersicht über ihre Charakteristika und Ausbeute, Tafel 2 hingegen bringt die Schmelzpunkte und die Analysendaten der Oxime.

Tafel 1



| R | Eigenschaften | Schmp. °C | Kochpunkt | | Ausbeute % |
|----------|--------------------|--------------|-----------|---------|---------------|
| | | | mm Hg | °C | |
| Methyl | farblose Kristalle | 39 | | | 65 |
| Äthyl | farblose Kristalle | 38 | | | 73 |
| n-Propyl | farblose Kristalle | 21 | 11 | 145—8 | 67 |
| i-Propyl | farblose Kristalle | 41 | | | 72 |
| n-Butyl | farblose Kristalle | 22 | 12 | 160—2 | 67 |
| i-Butyl | flüssig, farblos | | 10 | 149—152 | 39 |
| n-Hexyl | flüssig, farblos | | 2 | 149—152 | 72 |

Tafel 2



| R | Schmp. °C | Brutto Formel | Molekulargewicht | % C | | % H | | % N | |
|----------|--------------|---|------------------|-------|-------|------|------|------|------|
| | | | | Ber. | Gef. | Ber. | Gef. | Ber. | Gef. |
| n-Propyl | 130 | $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ | 193,24 | 68,37 | 67,88 | 7,82 | 7,67 | 7,25 | 7,20 |
| i-Propyl | 114 | $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ | 193,24 | 68,37 | 68,41 | 7,82 | 7,66 | 7,25 | 7,34 |
| n-Butyl | 86—7 | $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ | 207,26 | 69,54 | 69,39 | 8,27 | 8,14 | 6,76 | 6,87 |
| i-Butyl | 107 | $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ | 207,26 | 69,54 | 69,75 | 8,27 | 8,09 | 6,76 | 6,56 |
| n-Hexyl | 78 | $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ | 235,32 | 71,45 | 71,65 | 9,00 | 8,84 | 5,95 | 5,98 |

ω-(1-Hydrokotarnyl)-4-n-butoxyacetophenon (II e)

a) Ein Gemisch von 3,9 g (0,02 Mol) 4-n-Butoxyacetophenon, 4,8 g (0,02 Mol) Kotarnin, 5 ml Äthylalkohol und von 2,4 ml in der Kälte gesättigter Sodalösung wurde 4 Tage lang bei Raumtemperatur aufbewahrt. Unterdessen wurde viel Öl abgeschieden. Nach Zusatz der doppelten Menge Wassers zur Mischung wurde das Öl durch Dekantieren abgesondert und nach zweimaligem Aufnehmen mit Alkohol, mit Wasser abermals abgeschieden. Das zuletzt erhaltene ölige Produkt wurde in Äther gelöst, und nach Trocknen kristallisierten sich in der Kältemischung 3,2 g gelblich gefärbtes *ω*-(1-Hydrokotarnyl)-4-n-butoxyacetophenon (II e) aus. Man erhielt aus Äther, dreimal umkristallisiert, 1,9 g, 39% eines weißen Produktes. Schmp. 79 °C.

Analyse: $C_{21}H_{29}NO_5$ (411,48)

Berechnet: C : 70,05%, H : 7,10%, N : 3,40%

Gefunden: C : 69,80%, H : 6,91%, N : 3,42%.

b) Eine Lösung von 3,9 g (0,02 Mol) 4-n-Butoxyacetophenon und 4,8 g (0,02 Mol) Kotarnin in 6,2 ml Methanol wurde 14 Stunden aufbewahrt. Unterdessen schieden aus der Lösung Kristalle aus, deren Menge sich in der Kältemischung bedeutend vermehrte. Man erhielt nach Absaugen 7,6 g, nach Umkristallisieren aus Äther 6,7 g (81%) eines weißen Produktes mit einem Schmp. von 79—81 °C.

c) Eine Mischung von 3,9 g (0,02 Mol) p-n-Butoxyacetophenon und von 4,8 g (0,02 Mol) Kotarnin mit 5 ml Pyridin wurde nach drei Tagen untersucht, doch war keine Umwandlung festzustellen (das Kotarnin ging nicht in Lösung). Nach Zugabe von 4 ml Äthanol zum Gemisch löste sich das Kotarnin alsbald auf. Nach weiteren zwei Tagen wurde zum Reaktionsgemisch etwas Wasser gegeben, worauf ein beim Anreiben kristallisierendes Öl abgeschieden wurde. Nach Absaugen und Trocknen wurde aus Äther umkristallisiert und 6,3 g (77%) eines Produktes mit einem Schmp. von 79—80 °C gewonnen.

d) 4,8 g (0,02 Mol) Kotarnin wurden in einer Porzellanschale mit absolutem Alkohol übergossen. Im Vakuumexsikkator schied sich Kotarninäthyläther in zwei Tagen in Form großer durchsichtiger Kristalle ab. Man übergießt aufs neue mit absolutem Alkohol, um die Umsetzung zu vervollkommen und nach vollständigem Eintrocknen im Vakuumexsikkator wurden 3,9 g (0,02 Mol) 4-n-Butoxyacetophenon zugewogen. Nachdem zu dem mit Alkohol übergossenen Gemisch der zwei Substanzen 5 mg Natriums gegeben worden war, wurde der Alkohol im Vakuum abgesaugt. Nach zweimaligem Übergießen mit absolutem Alkohol und wiederholtem Abdunsten des Lösungsmittels blieb ein gelblich gefärbtes Pulver zurück, das aus Äther umkristallisiert wurde. Ausbeute 6,9 g, 83%. Schmp. 79—81 °C.

Die Identität der auf dem Wege a), b), c) und d) erhaltenen Produkte wurde auch durch Messen des Mischschmelzpunktes festgestellt.

e) 4,8 g (0,02 Mol) Kotarnin und 3,9 g (0,02 Mol) 4-n-Butoxyacetophenon wurden bei 25 °C vermischt, worauf das Gemisch zwei Tage aufbewahrt wurde. Nach Beimengung von 6 ml Äther, Absaugen und Waschen mit etwas Äther wurden 4,7 g fester Substanz mit einem Schmp. von 130 °C gewonnen; mit Kotarnin (Schmp. 132 °C) vermischt, ließ sich keine Herabsetzung des Schmelzpunktes erkennen.

Die in der Tafel 3 angegebenen ω -(1-Hydrokotarnyl)-4-alkoxyacetophenone wurden im allgemeinen auf dem Wege a) und b) dargestellt, wobei wir durch das Verfahren a) 40—50%ige, durch das Verfahren b) 70—80%ige Ausbeuten erzielten. Beim Verfahren b) kristallisierten selbst die dazu fähigen Verbindungen nicht immer sofort aus, hier kam es vielmehr zum Ausfällen durch Wasser und nach wiederholtem Abscheiden aus Alkohol mit Wasser [s. unter Verfahren a)] zum Umkristallisieren aus Äther. Die zur Kristallisation unfähigen Verbindungen (II c, d, f, g) wurden aus der Lösung in Äther unmittelbar als Hydrochloride gewonnen.

Darstellung der salzsauren Salze

Die salzsauren Salze schieden sich ab, als zu einer ätherischen Lösung der kristallinen ω -(1-Hydrokotarnyl)-4-alkoxyacetophenone oder der auf dem Wege a) oder b) gewonnenen öligen Substanzen so lange Salzsäure enthaltender Äther hinzugetropt wurde, bis die Menge der zugegebenen Säure mit der gelösten Base äquivalent wurde. Die Ausbeuten betragen, auf das eingesetzte Keton bezogen, 80—90%. Zwecks Reinigung wurde dem mit wenig Wasser übergossenen salzsauren Salz eine gesättigte Lösung von Natriumacetat in Wasser im Überschuß zugesetzt. Nach Ausschütteln der wäßrigen Lösung mit Äther verblieben die Verunreinigungen in der wäßrigen Schicht, die Ketobasen hingegen gingen in die ätherische Schicht hinüber. Der ätherischen Lösung wurde wie vorhin Salzsäure enthaltender Äther zugesetzt, wobei das Hydrochlorid analysenrein gewonnen wurde. Der Verlust an Ausgangsmaterial beträgt während des Reinigungsprozesses 10—20%. Am Lichte gebräunte Präparate können ähnlich gereinigt werden.

* * *

Für das Aufwerfen des Problems und für seine umfassende Hilfe sei Herrn Professor DÉNES BEKE, für die Ausführung der pharmakologischen Untersuchungen Herrn Professor ZOLTÁN DIRNER und seinem Institut, für die Unterstützung dieser Arbeit der Ungarischen Akademie der Wissenschaften, für die Ausführung der Mikroanalysen Frl. Dipl.-Chem. ILONA BATA und Frau Ing.-Chem. KLÁRA ORMAI—SIMON, für die Überlassung von Ausgangsstoffen der chemischen Fabrik »Alkaloida« in Tiszavasvári unser verbindlichster Dank ausgesprochen.

Tafel 3
***ω*-(1-Hydrokotarnyl)-4-alkoxyacetophenone (II)**

| II | Eigenschaften | Schmp. °C * | Brutto-Formel | Molekulargewicht | %C | | %H | | %N | | %Cl | |
|---------------|--------------------|----------------|---|------------------|-------|-------|------|------|------|------|------|------|
| | | | | | Ber. | Gef. | Ber. | Gef. | Ber. | Gef. | Ber. | Gef. |
| a) R=Methyl | farblose Kristalle | 80—1 | C ₂₁ H ₂₃ NO ₅ | 369,40 | 68,28 | 68,38 | 6,28 | 6,38 | 3,79 | 3,81 | | |
| Hydrochlorid | farblose Kristalle | 170 | C ₂₁ H ₂₃ ClNO ₅ | | | | | | | | | |
| b) R=Äthyl | farblose Kristalle | 98 | C ₂₂ H ₂₅ NO ₅ | 383,43 | 68,91 | 69,10 | 6,57 | 6,83 | 3,65 | 3,76 | | |
| Hydrochlorid | farblose Kristalle | 180 | C ₂₂ H ₂₅ ClNO ₅ | 419,89 | 62,92 | 63,33 | 6,24 | 6,05 | | | 8,44 | 8,76 |
| c) R=n-Propyl | dichtes gelbes Öl | | C ₂₃ H ₂₇ NO ₅ | | | | | | | | | |
| Hydrochlorid | farblose Kristalle | 182—3 | C ₂₃ H ₂₈ ClNO ₅ | 433,92 | 63,66 | 63,79 | 6,50 | 6,79 | 3,23 | 3,33 | 8,17 | 8,29 |
| d) R=i-Propyl | dichtes gelbes Öl | | C ₂₃ H ₂₇ NO ₅ | | | | | | | | | |
| Hydrochlorid | farblose Kristalle | 185 | C ₂₃ H ₂₈ ClNO ₅ | 433,92 | | | | | 3,23 | 3,23 | 8,17 | 7,97 |
| e) R=n-Butyl | farblose Kristalle | 79—81 | C ₂₄ H ₂₉ NO ₅ | 411,43 | 70,05 | 69,80 | 7,10 | 6,91 | 3,40 | 3,42 | | |
| Hydrochlorid | farblose Kristalle | 185—6 | C ₂₄ H ₃₀ ClNO ₅ | | | | | | | | | |
| f) R=i-Butyl | dichtes gelbes Öl | | C ₂₄ H ₂₉ NO ₅ | | | | | | | | | |
| Hydrochlorid | farblose Kristalle | 185 | C ₂₄ H ₃₀ ClNO ₅ | 447,94 | 64,35 | 64,46 | 6,75 | 6,96 | 3,13 | 3,04 | 7,92 | 7,94 |
| g) R=n-Hexyl | dichtes gelbes Öl | | C ₂₆ H ₃₃ NO ₅ | | | | | | | | | |
| Hydrochlorid | farblose Kristalle | 185 | C ₂₆ H ₃₄ ClNO ₅ | 476,00 | 65,60 | 65,57 | 7,20 | 7,40 | 2,94 | 2,94 | 7,45 | 7,16 |

* Die Hydrochloride haben nur Zersetzungspunkte.

Zusammenfassung

Zwecks Prüfung ihrer lokalanästhesierenden Wirksamkeit wurden sieben Glieder der bisher unbekanntten Reihe der ω -(1-Hydrokotarnyl)-4-alkoxyacetophenone hergestellt. Sämtliche Verbindungen weisen eine ziemlich große Wirkungsbreite auf, obwohl sie die Wirkung des Pantocains in der Oberflächenanästhesie und die des Procains in der Leitungsanästhesie nicht erreichen.

Literatur

1. LIEBERMANN, C., KROPF, F.: Ber. **37**, 211, (1904).
2. LIEBERMANN, C., GLAWE, A.: Ber. **37**, 2738, (1904).
3. KROPF, F.: Ber. **37**, 2744, (1904).
4. HOPE, E., ROBINSON, R.: J. Chem. Soc. (London) **99**, 2114, (1911).
5. HOPE, E., ROBINSON, R.: J. Chem. Soc. (London) **103**, 361, (1913).
6. BEKE, D., HARSÁNYI, K.: M. Kém. Folyóirat **62**, 298, (1956).
Acta Chim. Acad. Sci. Hung. **11**, 349, (1957).
7. HELLMANN, H., OPITZ, G.: Angew. Chem. **68**, 265, (1956).
8. MANNICH, C., LAMMERING, D.: Ber. **55**, 3510, (1922).
9. MANNICH, C., STRAUB, E.: Arch. Pharm. **280**, 361, (1942).
10. PROFFT, E.: Chemische Technik **3**, 210, (1951).
11. PROFFT, E.: Chemische Technik **4**, 241, (1952).
12. FREUND, M., BAMBERG, P.: Ber. **35**, 1753, (1902).
13. KÄSTNER, D.: Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie (Berlin, 1944), S. 441.
14. BOCKSTÄHLER, R., WRIGHT, D. L.: J. Amer. Chem. Soc. **71**, 3760, (1949).

E. ECKHART }
J. VARGA } Budapest XI., Gellért tér 4, Ungarn.