

Synthese einiger lokalanästhetisch und tuberkulostatisch wirksamer Derivate des 2-Oxy-4-aminochinolins

VON DER
EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN
HOCHSCHULE IN ZÜRICH

ZUR ERLANGUNG
DER WÜRDE EINES DOKTORS DER
TECHNISCHEN WISSENSCHAFTEN

GENEHMIGTE
PROMOTIONSARBEIT

VORGELEGT VON
RICHARD LIEBERHERR
dipl. ing. chem.
von Kappel (St. Gallen)

Referent: Herr Prof. Dr. J. Büchi
Korreferent: Herr Prof. Dr. L. Ruzicka

1950
Juris-Verlag, Zürich

Meiner lieben Frau
und
meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit gewidmet.

Meinem verehrten Lehrer
Herrn Prof. Dr. J. Büchi

möchte ich für sein stetes Interesse und sein Wohlwollen, das er dieser Arbeit entgegengebracht hat, herzlich danken.

Der Dr. A. Wander AG. in Bern danke ich bestens für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

Fräulein Aebi und Herrn Manser danke ich für die sorgfältige und gewissenhafte Ausführung der Mikroanalysen.

Inhaltsübersicht

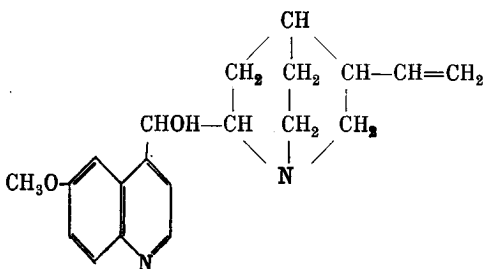
I.	Einleitung	7
II.	Theoretischer Teil	12
1.	Theorie der Lokalanästhesie	12
2.	Lokalanästhetisch wirksame Stoffgruppen:	16
a)	Ester	16
b)	Säureamide	25
c)	Urethane	30
d)	Harnstoff-Derivate	38
e)	Alkylamine	38
f)	Amidine	39
g)	Guanidine	40
3.	Lokalanästhetisch wirksame Alkoxy-chinoline:	40
a)	Alkoxy-chinolin-4-oxyalkyl-Derivate	40
b)	Alkoxy-chinolin-4-carbonsäure-Derivate	44
c)	Alkoxy-4-aminomethyl-chinolin-Derivate	48
d)	Alkoxy-amino-chinolin-Derivate	52
4.	Tuberkulostatische Wirksamkeit heterocyclischer Verbindungen	57
5.	Problemstellung und Arbeitsplan	63
	Reaktionsschema	69
6.	Synthese der 2-Alkoxy-4-amino-chinolin-Derivate:	70
a)	2-Alkoxy-4-amino-chinoline	70
b)	2-Alkoxy-4-(diäthylaminoäthyl)-amino-chinoline	75
c)	2-Alkoxy-4-(diäthylamino-acetyl)-amino-chinoline	78
d)	2-Diäthylaminoäthoxy-4-amino-chinoline	79
e)	2-Alkoxy-chinolin-4-carbaminsäure-Ester	80
7.	Pharmakologische Eigenschaften der hergestellten Verbindungen	85
a)	Lokalanästhetische Wirkmakeiten	85
b)	Tuberkulostatische Wirksamkeiten	86
III.	Experimenteller Teil	87
1.	Herstellung des Ausgangsmaterials	87
2.	Herstellung der 2-Alkoxy-4-amino-chinoline	92
3.	Herstellung der Endprodukte der Gruppe 1	109
4.	Herstellung der Endprodukte der Gruppe 2	118

5. Herstellung des Endproduktes der Gruppe 3 . . .	127
6. Versuche zur Herstellung der Endprodukte der Gruppe 4 . . .	129
7. Ergebnisse der pharmakologischen Untersuchungen . . .	138
IV. Zusammenfassung	143
V. Verzeichnis der verwendeten Literaturstellen	146

Leer - Vide - Empty

I. EINLEITUNG

Im Jahre 1820 isolierten *Pelletier* und *Caventou*¹ aus der Rinde des Cinchonabaumes das Chinin. Diese Baumgattung verdankt ihren Namen, der Gräfin de Cinchon, Vizekönigin von Peru, die im Jahre 1638 durch Genuss von Chinarindenspulver vom Malariafieber geheilt wurde.² Nach Aufklärung der Konstitution und nach gelungener Totalsynthese durch *Kaufmann*³, war es eindeutig bewiesen, dass das Chinin ein basisches Derivat des Chinolins ist. Es besitzt folgende Formel:



Chinin

Damit begann nun die Forschung nach pharmakologisch wirksamen Chinolinderivaten. Vorerst wurde das Chininmolekül auf verschiedenartigste Weise verändert, um die Zusammenhänge zwischen chemischer Konstitution und pharmakologischer Wirkung zu finden. Daneben wurde versucht, neue Substanzen zu synthetisieren, die dem Chininmodell in verschiedenen Teilen nachgebildet waren. Hierbei erlebten besonders die Pharmakologen immer wieder neue Ueberraschungen, da die Derivate des Chinolinkerns bei der pharmakologischen Prüfung oft ganz verschiedenartige Wirksamkeiten zeigten. Schon beim Chinin selbst können einige völlig verschiedene Wirkungsarten gefunden werden. So ist es bakterizid gegen Malariaplasmodien, wirkt fiebersenkend, ist lokalanästhetisch wirksam auf das zentrale und periphere Nervensystem und ruft darüber hinaus eine Muskel- und Gefäßkontraktion hervor.

¹ *Karrer*, Lehrbuch der organ. Chemie, Leipzig, 7. Aufl. 898 (1941).

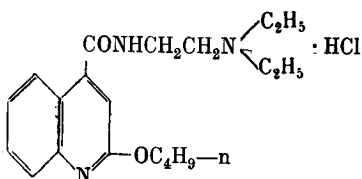
² *Warburg*, Die Pflanzenwelt, Leipzig, 1. Aufl. 227 (1922).

³ *Karrer*, loc. cit. 895 (1941).

Infolge dieser Vielgestaltigkeit der Wirkungen wurden die Zusammenhänge zwischen chemischer Konstitution und pharmakologischer Wirkung noch viel unübersichtlicher. Wohl versuchten die Chemiker und Pharmakologen dieses Kernproblem in engster Zusammenarbeit zu lösen, indem sie grosse Stoffgruppen systematisch bearbeiteten. Doch bis heute konnten noch keine allgemein gültigen Regeln für diese Zusammenhänge gefunden werden. Auch die Zuhilfenahme von physikalisch-chemischen Untersuchungen im Zusammenhang mit den pharmakologischen Eigenschaften, führten nicht zum Ziel. Innerhalb von homologen Reihen und bis zu einem gewissen Grade, innerhalb der gleichen Stoffgruppe, konnten dagegen einige Gesetzmässigkeiten gefunden werden, die bei der Arzneimittelsynthese als Richtlinien dienen können.

Durch Vergrösserung des Aether-Restes vom Methoxy- zum Aethoxy-Derivat des Chinins wurde die lokalanästhetische Wirksamkeit beträchtlich gesteigert. Das entstandene Produkt wurde als Optochin einige Zeit verwendet. Eine weitere starke Steigerung der Wirkung wurde beim Isoamyloxy-Derivat des Chinins beobachtet, dem Eucupin. Dieser Zusammenhang zwischen der Grösse des Aetherrestes und der lokalanästhetischen Wirksamkeit konnte auch bei anderen Stoffgruppen beobachtet werden.

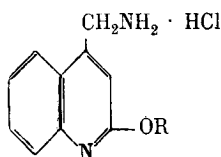
Auf der Suche nach neuen Fiebermitteln untersuchte *Miescher*⁴, vom Acetanilid ausgehend, das 2-Oxy-chinolin und die 2-Oxy-chinolin-4-carbonsäure. Diese zeigten nicht die erwartete antipyretische Wirkung, sondern betäubten das Zentralnervensystem. Die letztere Verbindung wurde auf verschiedenartige Weise substituiert. Aus einer grossen Zahl von lokalanästhetisch wirksamen Derivaten wurde das Percain gefunden und als das stärkste bekannte Lokalanästheticum in den Arzneischatz eingeführt.



Percain (Nupercain)

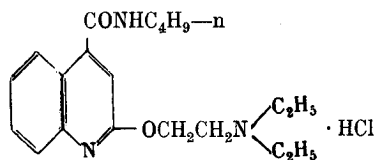
⁴ *Miescher*, *Helv. Chim. Acta*, **15**, 163 (1932).

Da das Percain eine starke Toxizität besitzt, versuchte *Wojahn*⁵ weitere basische Derivate des 2-Alkoxy-chinolins herzustellen. Das 2-Alkoxy-4-aminomethyl-chinolin zeigte eine ausgesprochene lokalanästhetische Wirkung, die sogar diejenige des Percains übertraf und nicht verloren ging bei der Alkylierung der Aminogruppe.



2-Alkoxy-4-aminomethyl-chinolin

Um einen weiteren Einblick in den Wirkungsmechanismus des Percains zu erhalten, stellten *Büchi* und *Schwyzler*⁶ Derivate mit vertauschten Substituenten her, indem die basische Seitenkette in den Aether-Rest verlegt wurde, während die Alkylkette in die Säureamidgruppe hinüberwechselte. Trotz mehrfacher Veränderung der Alkylkette konnten keine gut wirksamen Derivate gefunden werden.



2-(Diäthylaminoäthoxy)-chinolin-4-carbonsäure-alkylamid.

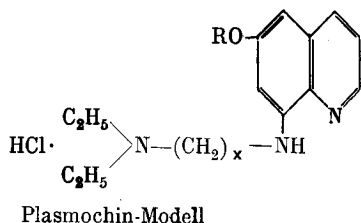
Neben der Forschung nach Lokalanästhetica ging aber auch die Suche nach neuen, rein synthetischen Antimalaria-Mitteln einher. Diese sollten das teure Chinin ersetzen. Die I. G. Farbenindustrie brachte im Jahre 1930 ein gutes Antimalariamittel von geringer Toxizität auf den Markt. Es ist ein Chinolinderivat, das teilweise dem Chininmolekül nachgebildet ist und unter dem Namen Plasmochin grosse Bedeutung erlangt hat. *Bovet*⁷ hat das Plasmochinmolekül mehrfach verändert und

⁵ *Wojahn*, Arch. Pharm. 276, 83 (1938).

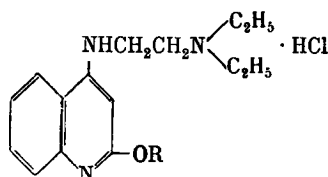
⁶ *Büchi* und *Schwyzler*, Bull. Féd. Int. Pharm. 21, 197 (1947).

⁷ *Bovet*, Arch. Int. Pharmacodyn. 41, 103 (1931).

gelangte so zu sehr stark wirksamen Lokalanästhetica von folgender allgemeiner Zusammensetzung:

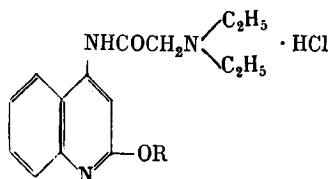


Die vorliegende Arbeit befasst sich mit den Derivaten des 2-Alkoxy-4-amino-chinolins. Die Beobachtungen *Bovets* sollen nun auf das Percain-Gerüst übertragen werden, um den Einfluss der Carbonylgruppe auf die Wirksamkeit und auf die Toxizität zu ergründen. Diese CO-Gruppe wird daher vorerst völlig aus dem Percainmolekül entfernt, in der Hoffnung weniger toxische, dem Plasmochin ähnliche Lokalanästhetica zu finden.



2-Alkoxy-4-(diäthylaminoäthyl)-amino-chinolin

Im weiteren sollen in der Säureamidbrücke des Percains die Stellungen der Carbonyl- und der Aminogruppe vertauscht werden, um auch hier den Einfluss der Carbonylgruppe und ihrer Stellung im Molekül auf die Toxizität zu finden.

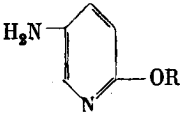


2-Alkoxy-4-(diäthylaminoacetyl)-amino-chinolin

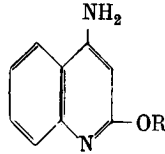
Der Einfluss der Grösse von Aether-Resten scheint nicht nur auf die lokalanästhetische Wirksamkeit beschränkt zu sein. So beobachtete *Friedmann*⁸ erst kürzlich eine sehr starke Steigerung der tuberkulosta-

⁸ *Friedmann*, et al. J. Am. Chem. Soc. **69**, 1204 (1947).

tischen Wirksamkeit von 2-Alkoxy-5-amino-pyridinen mit der Vergrößerung des Aether-Restes vom Methoxy- bis zum Butoxy-Derivat. In Anlehnung an diese Beobachtungen wurden die Zwischenprodukte der vorliegenden Arbeit, die 2-Alkoxy-4-amino-chinoline auf ihre tuberkulostatische Wirksamkeit untersucht.



2-Alkoxy-5-amino-pyridin



2-Alkoxy-4-amino-chinolin

II. THEORETISCHER TEIL

1. Die Theorie der Lokalanästhesie

Die chemischen Mittel, die die Reaktionsfähigkeit von Nervenzellen in lebenden Organismen aufheben können, werden Anästhetica genannt. Sie sind im allgemeinen Protoplasmagifte. Die Anästhetica müssen eine ganz selektive Wirkung besitzen, denn die Blutzirkulation und die Atmung dürfen nicht beeinflusst werden. Bei der totalen Anästhesie, dem Zustand vollständiger Betäubung, spricht man von Narkose. Diese wird erreicht durch Inhalation von gasförmigen Stoffen wie Aether, Chloroform oder Lachgas oder durch Injektion von wässrigen Lösungen fester Präparate, wie beispielsweise Evipan-Natrium (Natriumsalz der N-Methyl-cyclohexenyl-barbitursäure).

Chemische Stoffe, die bei der Anwendung nur ein ganz begrenztes Gebiet unempfindlich machen, nennt man dagegen Lokalanästhetica. Diese ermöglichen es dem Arzt, chirurgische Eingriffe ohne allgemeine Narkose schmerzlos durchzuführen. Die grosse Verschiedenartigkeit der chirurgischen Operationen erforderte auch eine Unterteilung der Lokalanästhesie in verfeinerte Anwendungsgebiete. Merz⁹ unterteilte die Lokalanästhesie folgendermassen:

a.) Die *Oberflächenanästhesie* spielt vor allem in der Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde und in der Urologie eine Rolle. Das Anästheticum wird dabei durch Auftupfen, Aufpinseln oder Bespühlen mit der Schleimhaut in Berührung gebracht.

b.) Bei der *Infiltrationsanästhesie* spritzt man zuerst das Anästheticum in die Hornhaut, dann allmählich in tiefere Gewebsschichten des Operationsgebietes ein und durchtränkt (infiltriert) so das Gewebe gewissermassen damit.

c.) Die *Leitungsanästhesie* ist für die Chirurgie von grösstem Interesse. Hier werden nicht die sensiblen Nervenenden unempfindlich gemacht, sondern die Schmerzleitung im Nervenstrang wird unterbrochen. Das Mittel wird in die Nervenscheide oder um die Nervenscheide herum gespritzt. Mit Hilfe der Leitungsanästhesie kann man ganze

⁹ Merz, Grundlagen der Pharmakologie, Stuttgart, 1. Aufl., 92, (1943).

Gliedmassen und grosse Bezirke des Rumpfes schmerzunempfindlich machen.

d.) Die *Lumbalanästhesie* ist eine besondere Form der Leitungsanästhesie. Man spritzt dabei das Anästhetikum direkt in den Rückenmarksack ein und kann je nach der Lagerung des Patienten eine Anästhesie erreichen, die von den unteren Extremitäten bis in die Brustgegend reicht. Da immer die Gefahr des Ansteigens der Anästhetica zum Atemzentrum besteht, müssen für die Lumbalanästhesie möglichst ungiftige Mittel verwendet werden.

Die Frage nach dem Wirkungsmechanismus der Lokalanästhesie hat viele Forscher beschäftigt. Schon im Jahre 1875 schrieb *Bernard*¹⁰, dass die Ursache für die Betäubung in einer reversiblen Koagulation der Plasmakolloide gesucht werden müsse. Diese Koagulationstheorie wurde lange Zeit stark kritisiert und erst in den letzten Jahren von *Rohmann* und *Scheuerle*¹¹ wieder aufgegriffen und weiter ausgebaut. Sie untersuchten die Koagulation von Albumose und bestimmten die „Grenzkonzentration“ von verschiedenen Lokalanästhetica, die noch im Stande ist, das Kolloid nach einer halben Stunde auszuflocken. Dabei konnten sie einen engen Zusammenhang mit der lokalanästhetischen Wirksamkeit der Stoffe feststellen. Interessanterweise fanden sie aber, dass die zur Ausflockung nötigen Grenzkonzentrationen in vitro viel höher sind als die Konzentrationen, die in vivo lokalanästhetisch wirken.

Im Jahre 1900 fand *Overton*¹² in seiner Lipoid-Theorie einen neuen Zusammenhang zwischen der Wirkung von Narcotica und ihrer Fähigkeit, in die Zellen einzudringen. Da die Zellen von einer Lipoidhaut umgeben sind, müssen die Verbindungen die Fähigkeit besitzen, sich auch in Lipoiden zu lösen. Erst dann können sie in die Zellen eindringen. Als Mass für die Lipoidlöslichkeit bestimmte *Overton* die Verteilungskoeffizienten zwischen einer Oelschicht und Wasser. In der Folge untersuchte *Gros*¹³ die Verteilungskoeffizienten der damals bekanntesten Lokalanästhetica, nämlich der Chlorhydrate von Kokain, Novocain, Alypin, Stovain und Eucain B. Er stellte einen weitgehenden Zusammenhang mit der lokalanästhetischen Wirkung fest.

¹⁰ Vergl. *Bancroft* und *Richter*, J. phys. chem. 35, 215 (1931).

¹¹ *Rohmann* und *Scheuerle*, Arch. Pharm. 274, 236 (1936).

¹² *Overton*, Naturforsch. Ges. Zürich, 40, 1 (1896); 44, 88 (1899).

¹³ *Gros*, Arch. Exptl. Path. Pharm. 63, 80 (1910).

Etwa zur gleichen Zeit beobachtete *Traube*¹⁴, dass zwischen der Oberflächenspannung der Lösungen von Lokalanästhetica und ihrer pharmakologischen Wirksamkeit ein enger Zusammenhang besteht. Je mehr eine Verbindung die Oberflächenspannung von Wasser herabsetzt, desto grösser ist ihre Neigung, sich in der Grenzfläche zu konzentrieren. Dadurch soll die Adsorption in den Zellen grösser werden und so kann das Präparat die Zellen rascher durchdringen. Dies führte zur *Adsorptions-Theorie*. Durch diese Theorie wurde es auch verständlich, dass lipoidarme Zellen reversibel betäubt werden können, was durch die Lipoid-Theorie nicht erklärt werden konnte. *Adams*¹⁵ bestimmte die Oberflächenspannungen der p-Aminobenzoesäure-Ester und konnte die Regel von Traube bestätigen.

*Warburg*¹⁶ schrieb die Ursache der Anästhesie der Adsorption an der Grenzfläche zwischen Flüssigkeit und festem Stoff zu. Zur Messung dieser Eigenschaften bestimmte er die Adsorption der Anästhetica aus wässrigen Lösungen an Aktivkohle. *Warburg* war der Auffassung, dass es sich bei der Anästhesie um eine Verdrängungsadsorption handelt. Hierbei sollen die Fermente verdrängt werden, sodass die Narkose schlussendlich durch das Antasten des Fermentsystems der lebenden Zellen verursacht wird.

In den gleichen Jahren wies *Lange*¹⁷ darauf hin, dass die Permeabilitätsveränderungen der Zellen bei der Anästhesie eine grosse Rolle spielen. Er fand, dass bei nicht allzu grossen Konzentrationen des wässrigen Anästheticums eine reversible Permeabilitätsverminderung auftritt, während bei höheren Konzentrationen diese Veränderung völlig irreversibel ist. Diese irreversiblen Permeabilitäts-Änderungen werden von einer irreversiblen Koagulation des Zellprotoplasmas gefolgt, wodurch sich die Ursache der toxischen Wirkung einer zu grossen Dosis Anästheticum erklären lässt.

Für unsere Arbeit besonders interessant sind die Beobachtungen von *Wojahn*¹⁸. Er stellte fest, dass viele unwirksame organische Säuren dann eine pharmakologische Wirkung zeigen, wenn die freie Karboxylgruppe durch irgendwelche Substituenten geschützt ist. Beim Lösungs-

¹⁴ *Traube*, Biochemische Zeitschr. **54**, 305 (1913).

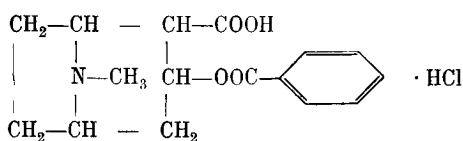
¹⁵ *Adams*, J. Am. Chem. Soc. **48**, 1758 (1926).

¹⁶ *Warburg*, Biochem. Z. **119**, 134 (1921).

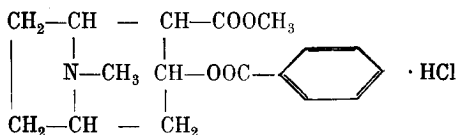
¹⁷ *Lange* et al., Z. Physiol. Chemie **124**, 140 (1923).

¹⁸ *Wojahn*, Arch. Pharm. **274**, 88 (1936).

vorgang eines Stoffes werden die als Dipole aufgefassten Wassermoleküle von diesem Stoff gerichtet und angelagert, wodurch sie ihn umhüllen und in die flüssige Phase hineinziehen. Die freie Karboxylgruppe im Benzoyl-ekgonin wirkt zum Beispiel als Hydratationszentrum, wodurch die Löslichkeit dieser Verbindung in den Lipoiden der Nervensubstanz nicht ausreicht, um anästhesierend zu wirken. Durch Veresterung der Karboxylgruppe mit Methylalkohol gelangt man zum Kokain. Damit wird das Hydratationszentrum wieder aufgehoben; die Wasserlöslichkeit nimmt ab und die Lipoidlöslichkeit wird dadurch erhöht. Daraus kann die gute Wirksamkeit von Kokain und das völlige Fehlen der Wirksamkeit von Benzoyl-ekgonin erklärt werden.



Benzoyl-ekgonin



Kokain

Auch bei den 2-Alkoxy-chinolin-4-karbonsäuren beobachtete *Wojahn* die gleiche Erscheinung. Auch hier ist in der freien Karboxylgruppe ein Hydrationszentrum vorhanden, wodurch die Lipoidlöslichkeit zu gering wird, um in die Nervensubstanz eindringen zu können. Wird nun die Karboxylgruppe durch einfache Alkohole verestert, so wird die Lipoidlöslichkeit vergrößert und die Stoffe können in die Nervensubstanz hineindringen. Damit sie aber darin eine anästhesierende Wirkung entfalten können, müssen sie eine bestimmte Basizität aufweisen, um gegenüber bestimmten Stoffen in der Nervenzelle das erforderliche Neutralisationsvermögen zu besitzen. Erst durch Veresterung der 2-Alkoxy-chinolin-4-carbonsäuren mit basischen Dialkylaminoalkoholen wird diese Basizität erreicht. Wird nun gar die Estergruppe durch eine Säureamidbindung ersetzt, so wird die Basizität noch erhöht und man gelangt zum Percain. mit erhöhter Wirkung.

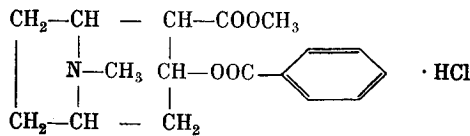
Aus allen diesen theoretischen Betrachtungen können gewisse Richt-

linien für die Suche nach neuen Lokalanästhetica aufgestellt werden. Wir sehen aber auch deutlich, dass die pharmakologischen Eigenschaften nicht nur von physikalisch-chemischen Faktoren abhängig sind, sondern daneben auch die chemische Struktur eine entscheidende Rolle spielt. Trotz all diesen Kenntnissen, die auf mehr empirischen Grundlagen beruhen, können wir immer noch nicht auf die genauen pharmakologischen Untersuchungen von neu hergestellten Lokalanästhetica verzichten. Dies ist besonders auch deshalb wichtig, weil wir bis heute noch fast keine Zusammenhänge zwischen den chemischen Eigenschaften und der Toxizität einer Verbindung kennen und daher auch keine Voraussagen darüber machen können.

2. Lokalanästhetisch wirksame Stoffgruppen

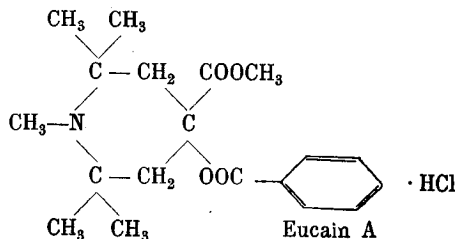
a.) Ester

Das Kokain¹⁹ ist der Doppelester der Tropincarbonsäure mit Methylalkohol und Benzoesäure. Es war das erste brauchbare Lokalanästheticum und wurde aus Kokablättern gewonnen. Seine gute Wirkung in der Oberflächenanästhesie bewirkte, dass es noch bis heute zur Verwendung gelangt.



Kokain

Bei der stufenweisen Spaltung des Tropingerüsts gelangte man vorerst zum Eucain A²⁰ und dann zum Stovain.²¹

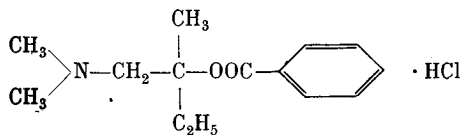


Eucain A

¹⁹ **Wolfenstein**, Pflanzenalkaloide, Berlin (Springer), III. Aufl., 175 (1922).

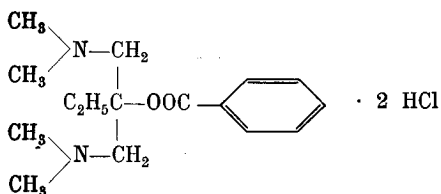
²⁰ **Braun und Laewen**, Die örtliche Betäubung, Leipzig 1925 VII. Aufl. 114 (1925).

²¹ **Fourneau**, Compt. Rend. 138, 766 (1904).



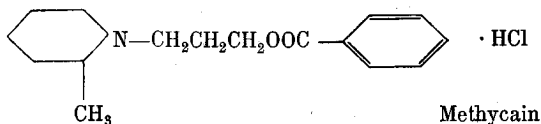
Stovain

Durch Erhöhung der Basizität wurde versucht, die lokalanästhetische Wirksamkeit dieser Benzoessäure-ester zu erhöhen. Dies gelang durch Einführung einer zweiten Dimethylamino-Gruppe. So entstand das Alypin, das wohl eine erhöhte Wirkung besitzt, aber auch wesentlich toxischer wirkt.²²

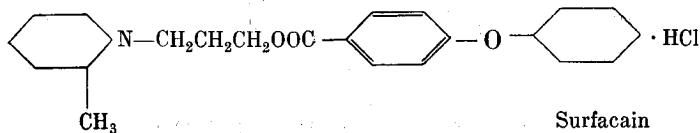


Alypin

Beim Ersatz der Dimethylamino-Gruppe durch das stark basische Pipecolin gelangte *Mc Elvain* zu Verbindungen mit geringerer Toxizität und erhöhter Wirkung. Der Benzoessäure-Ester des Pipecolino-Propanols wurde unter der Bezeichnung *Methycain*²³ in den Arzneischatz eingeführt. Eine weitere Steigerung der Wirkung bei gleichzeitiger Verminderung der Toxizität gelang beim p-Cyclohexyloxybenzoessäureester des Pipecolino-propanols. Dieses hat in neuerer Zeit unter dem Namen *Surfacain*²⁴ Bedeutung erlangt.



Methycain



Surfacain

²² Bayer (Elberfeld) DRP. 175 631.

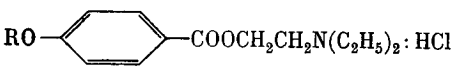
²³ *Mc Elvain* et. al. J. Am. Soc. 49, 2835 (1928); 52, 1633 (1930).

²⁴ *Mc Elvain and Carney*, J. Am. Chem. Soc. 68, 2592 (1948).

Der starke Einfluss einer Alkoxy-Gruppe in Para-Stellung der Benzoesäure-Ester auf die lokalanästhetische Wirksamkeit wurde schon früher von *Rohmann* und *Scheuerle*²⁵ festgestellt. Sie konnten bei den p-Alkoxy-benzoesäure-Estern des Diäthylaminoäthanol das Gesetz von *Richardson*²⁶ bestätigen, wonach die Narkose-Wirkung bei homologen Alkoholen mit steigender Zahl der C-Atome ansteigt. Schon der unverätherte p-Oxy-benzoesäure-(diäthylaminoäthyl)-ester zeigte eine lokalanästhetische Wirkung. Beim Verschluss dieser phenolischen Gruppe durch niedere Alkohole, besonders Methanol, beobachteten *Rohmann* und *Scheuerle* ein starkes Absinken der Wirksamkeit. Dieser dysterapeutische Effekt ist besonders bei der Methylgruppe häufig beobachtet worden.²⁷

Tabelle 1

Lokalanästhetische Wirksamkeiten der Aether des p-Hydroxy-benzoesäure(diäthylaminoäthyl)-esters.

	
R	Relative Wirksamkeit Novocain = 1.
H	8
CH ₃	0,7
C ₂ H ₅	2,7
C ₃ H ₇ —n	16
C ₄ H ₉ —n	80
C ₆ H ₁₁ —n	80
C ₃ H ₇ —iso	1,3
C ₄ H ₉ —iso	80
C ₆ H ₁₁ —iso	80
C ₃ H ₅ (Allyl)	16
CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	4

²⁵ **Rohmann** und **Scheuerle**, Arch. Pharm. **274**, 110 (1936).

²⁶ siehe **Winterstein**, Die Narkose, Berlin (Springer), II. Band, 198 (1919).

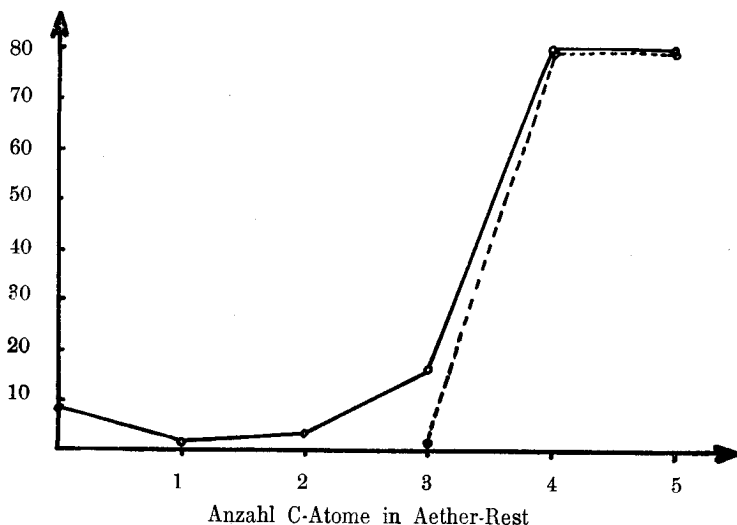
²⁷ **Fränkel**, Arzneimittelsynthese, Berlin (Springer), V. Aufl., 66 (1921).

Bei der Vergrößerung des Aether-Restes steigt die Wirkung stark an, um beim Butoxy-Derivat ein Maximum zu erreichen. Das ebenfalls für Narkotica zuerst entwickelte Gesetz der verzweigten Ketten²⁸, wonach bei isomeren Verbindungen die verzweigten Derivate eine geringere Wirkung besitzen, konnte hier bei den Iso-Aethern bestätigt werden.

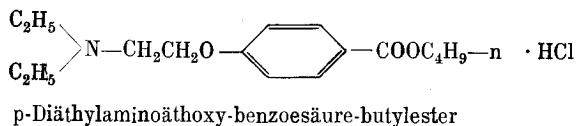
Tabelle 1a

Relative Wirksamkeit
Novocain = 1

— Normale Reihe
- - - Iso-Reihe



Der Allyläther wies gegenüber dem n-Propyläther keine Wirkungssteigerung auf. Der Aethyläther dieser Reihe wurde in Amerika unter dem Namen Intracain²⁹ in den Handel gebracht. Die Einführung einer zweiten Diäthyl-amino-Gruppe in den Aethyläther-Rest bewirkte eine Erhöhung der Wirkung, verglichen mit der Wirksamkeit des Intracains. Dagegen verursachte eine Umkehrung der Wirkungsgruppen bei der folgenden Verbindung eine starke Verminderung der lokalanästhetischen Wirksamkeit:

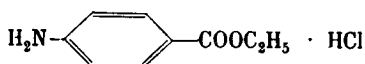


²⁸ Winterstein, Die Narkose, Berlin (Springer), II. Band, 199 (1919).

²⁹ Mc Intyre, Sievers, J. Pharmacol. Exp. Therap. 61, 107 (1937).

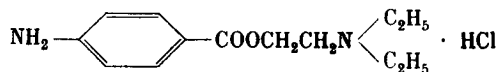
Die Verlängerung der Ester-Kette durch Veresterung der p-Alkoxybenzoesäure mit Dialkylamino-Propanol und mit Dialkylamino-amyloalkohol ergab eine sehr starke Wirkungsverstärkung. *Rohmann* und *Scheuerle* kommen daher zum gleichen Schluss wie *Slotta*³⁰, dass nämlich die Wirkung bis zu einem gewissen Grade mit der Molekulargrösse in Beziehung gesetzt werden kann. Der starke Einfluss der Grösse von Aethergruppen auf die lokalanästhetische Wirkung wurde besonders bei den heterocyclischen Lokalanästhetica wichtig. Denn bei den Pyridin- und Chinolin-Derivaten kam die Wirkung erst durch Einführung einer solchen Aethergruppe zustande.

*Ritsert*³¹ fand, dass die basische Gruppe nicht unbedingt in der aliphatischen Esterkette sitzen muss, sondern auch am Benzolkern haften kann. Der p-Amino-benzoesäure-äthylester zeigte nämlich eine ausgesprochen lokalanästhetische Wirkung und kam als Anästhesin in den Handel.



Anästhesin

Es lag nahe, die Basizität des Anästhesins durch Einführung einer Diäthylamino-Gruppe in den Ester-Rest zu erhöhen, um dadurch die lokalanästhetische Wirksamkeit zu erhöhen. So gelangte *Einhorn*³² zu einem der wichtigsten Lokalanästhetica, dem Novocain. Infolge seiner guten Wirkung und seiner relativ geringen Toxizität hat es sich in der Chirurgie bis heute als das brauchbarste lokale Betäubungsmittel behauptet.



Novocain (Procain)

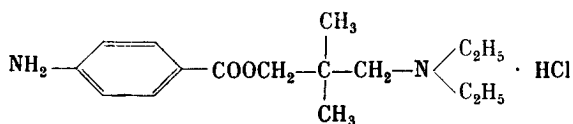
Da die Konzentrationen der wirksamen Injektionslösungen von Novocain mit 2—4% etwas hoch liegen, war man bestrebt, immer stärker wirksame Lokalanästhetica zu finden. Es wurde eine sehr grosse Zahl von basischen p-Amino-benzoesäure-estern hergestellt, bei denen

³⁰ *Slotta*, Grundriss der mod. Arzneimittelsynthese, Stuttgart (Enke), 98 (1931)

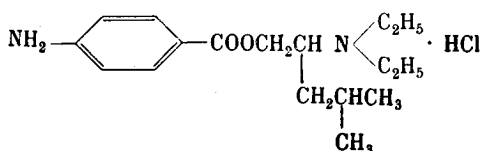
³¹ *Ritsert*, Pharm. Ztg. 47, 356 (1901).

³² *Einhorn* und *Braun*, D. Med. Wschr. 31, 1667 (1905).

wohl teilweise erhebliche Wirkungssteigerungen erzielt werden konnten, während aber andererseits die Toxizitäten in gleichem Masse anstiegen. In neuerer Zeit haben die beiden Produkte Larocain³³ und Panthesin³⁴ eine gewisse Bedeutung erlangt. Sie sind wohl wirksamer als Novocain, aber auch etwas toxischer. Ihr Vorteil besteht in der besseren Haltbarkeit der Chlorhydrat-Lösungen.

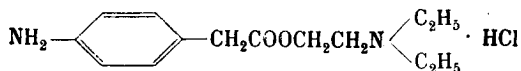


Larocain



Panthesin

Wenn die Carboxyl-Gruppe des Esters nicht direkt am aromatischen Kern sitzt, sondern durch eine gesättigte Methylene-Gruppe getrennt ist, dann verschwindet die lokalanästhetische Wirksamkeit vollkommen. Dies ist besonders bei den p-Amino-phenyl-essigsäure-Estern der Dialkylamino-alkohole³⁵ der Fall.



p-Amino-phenyl-essigsäure-ester des Diäthylaminoäthanol
lokanästhetisch unwirksam.

Der Zimtsäure-ester des Diäthylamino-äthanol besitzt dagegen eine starke Wirksamkeit und kommt als Ap^othesin³⁶ in den Handel. Bei den p-Amino-phenyl-essigsäure-Estern scheint das Fehlen der Wirksamkeit darauf zu beruhen, dass die Konjugation zwischen dem Benzolkern

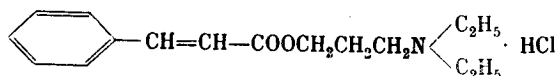
³³ Fromherz, Arch. Exp. Path. 158, 368 (1930).

³⁴ Winterstein, Münchn. Med. Wschr. 41, 1746 (1927).

³⁵ Pyman, J. Chem. Soc. 111, 167, 1103 (1917).

³⁶ Kamm, J. Am. Chem. Soc. 53, 1015 (1931); Solman, J. Pharmacol. 11, 69 (1918).

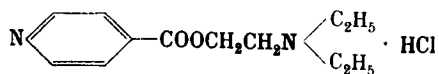
und dem Estercarbonyl gebrochen ist. Bei den Zimtsäure-Estern sitzt die Carboxyl-Gruppe an einer ungesättigten aliphatischen Gruppe, deren Doppelbindung mit denjenigen des Benzolkerns in Konjugation steht.



Zimtsäure-ester des Diäthylamino-propanols = Apthesin
lokanästhetisch wirksam.

Es lag natürlich nahe, den Benzolkern durch andere homocyclische und heterocyclische Systeme zu ersetzen. Die dem Novocain entsprechenden Derivate des Naphthalins³⁷ haben bis heute noch keine praktische Bedeutung gefunden, da ihre Wirkungsintensitäten noch zu gering sind. Dasselbe gilt auch für die Derivate des Furans³⁸, des Thiophens³⁹ und des Pyrrols.⁴⁰

Beim Ersatz der p-Amino-benzoesäure durch die Pyridin-4-carbonsäure haben *Büchi* und *Labhart*⁴¹ an unserem Institut die Beobachtung gemacht, dass durch die Hereinnahme des Stickstoffatoms in den Ring die lokalanästhetische Wirkung vollkommen verloren geht.



Pyridin-4-carbonsäure-diäthylaminoäthyl-ester
lokanästhetisch unwirksam.

Erst bei der Einführung von Aether-Gruppen in die dem Stickstoffatom des Pyridinkerns benachbarten Stellungen, konnten wieder wirksame Derivate erhalten werden. Die 2-Alkoxy-pyridin-4-carbonsäure-Ester zeigten eine Steigerung der Wirksamkeit mit der Vergrößerung des Aether-Restes.

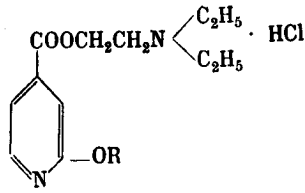
³⁷ **Blicke** und **Parke**, J. Am. Chem. Soc. **61**, 1200 (1939).

³⁸ **Gilman** und **Pickson**, J. Am. Chem. Soc. **47**, 245 (1925).

³⁹ **Dann**, Ber. **76**, 419 (1943).

⁴⁰ **Blicke** und **Blake**, J. Am. chem. Soc. **53**, 1015 (1931).

⁴¹ **Büchi** und **Labhart** und **Ragatz**, Helv. Chim. Acta, **30**, 507 (1947).



2-Alkoxy-pyridin-4-carbonsäure-diäthylaminoäthyl-ester
lokanästhetisch wirksam.

Durch die Einführung einer zweiten Aether-Gruppe in die 6-Stellung des Pyridinringes konnte die lokalanästhetische Wirkung noch weiter erhöht werden. Bei der Leitungsanästhesie zeigte der 2,6-Dipropoxy-pyridin-4-carbonsäure-ester des Diäthylaminopropanols die grösste Wirksamkeit, während in der Oeberflächenanästhesie die entsprechende Dibutoxy-Verbindung am wirksamsten war.

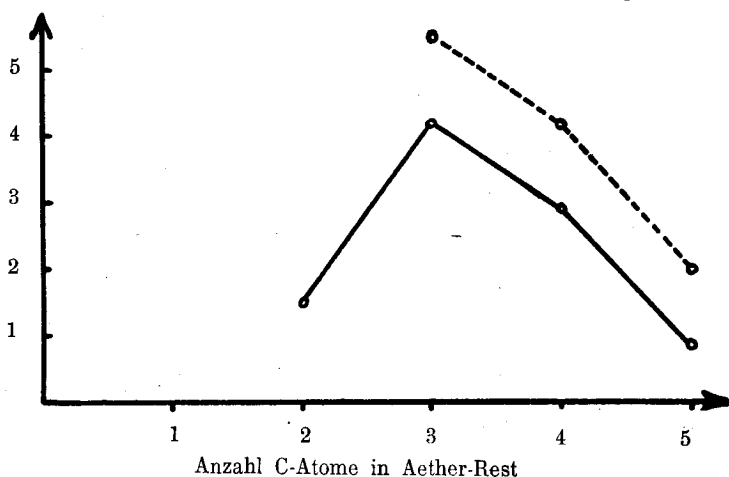
Tabelle 2

Pharmakologische Wirkung der Alkoxy-pyridin-4-carbonsäure-ester

<p>2,6-Dialkoxy-pyridin-4-carbonsäure-dialkylamino-alkyl-ester-hydrochloride</p>					
	R''	R'''	Anästhetischer Index		Grad der Gewebsreizung
			Schleimhaut Cocain = 1	Nervenstamm Novocain=1	
-CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	0	1,5	III
"	-C ₃ H ₇	-C ₃ H ₇	0,15	4,2	III
"	-C ₄ H ₉	-C ₄ H ₉	0,25	2,9	III
"	-C ₅ H ₁₁	-C ₅ H ₁₁	0	0,8	III
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	-C ₃ H ₇	-C ₃ H ₇	0,15	5,5	III
"	-C ₄ H ₉	-C ₄ H ₉	0,30	4,2	III
"	-C ₅ H ₁₁	-C ₅ H ₁₁	0,15	2,0	III

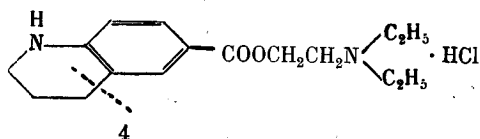
Tabelle 2a

Relative Wirksamkeit — R = —CH₂CH₂—
 Novocain = 1 R = —CH₂CH₂CH₂—



Da die Gewebsreizung ziemlich gross ist, haben diese Verbindungen allerdings keine Aussicht, in den Arzneischatz eingeführt zu werden.

Durch Hydrierung des stickstoffhaltigen Ringes des Chinolinkerns erhielten *Fussgänger* und *Schaumann*⁴² Verbindungen mit ausgesprochen lokalanästhetischer Oberflächenwirkung. Als Beispiel dieser Stoffgruppe sei der 1,2,3,4-Tetrahydro-chinolin-6-carbonsäure-Ester des Diäthyl-aminoäthanol's genannt.



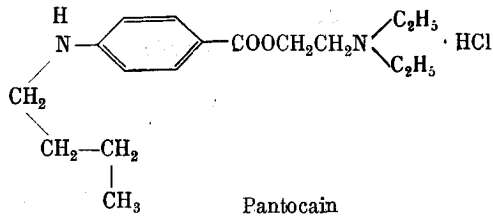
1,2,3,4-Tetrahydro-chinolin-6-carbonsäure-diäthylaminoäthyl-ester
 lokalanästhetisch wirksam.

Denkt man sich nun den stickstoffhaltigen Ring dieses Tetrahydrochinolin-Derivates zwischen Stellung 4 und dem Benzolkern geöffnet, dann entstehen wieder Stoffe vom Novocain-Typus mit einer alkylierten Aminogruppe in Para-Stellung. Das *Pantocain*⁴³ ist das wichtigste Lokalanästheticum dieser Reihe, denn es ist sowohl dem Cocain

⁴² *Fussgänger* und *Schaumann*, Arch. Exptl. Path., 190, 32 (1939).

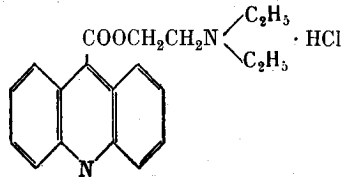
⁴³ *Fussgänger*, Arch. exp. Path. Pharm. 160, 53 (1931).

als Oberflächenanestheticum überlegen, als auch dem Novocain als Leitungsanestheticum ebenbürtig.



Die Chinolin-carbonsäure-Ester werden in einem besonderen Kapitel beschrieben.

Da die Acridin-Derivate therapeutisch wirksam sind, wobei besonders die antiseptisch wirksamen Präparate Rivanol und Trypaflavin zu erwähnen sind, untersuchten *Samdahl* und *Weider*⁴⁴ die Acridin-9-carbonsäure-ester der Diäthylamino-alkohole. Diese besitzen aber nur schwache anästhetische Wirksamkeit und haben auch keine antiseptische Bedeutung.



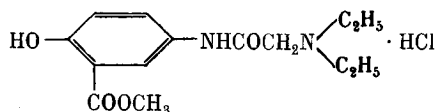
Acridin-9-carbonsäure-diäthylaminoäthyl-ester
schwach lokalanästhetisch wirksam.

b.) Säure-amide

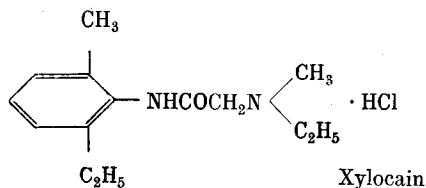
*Einhorn*⁴⁵ stellte das erste Lokalanestheticum mit einer Säure-amid-Bindung her, das mit der Handelsbezeichnung Nirvanin in die Medizin eingeführt wurde. Da aber die Wirkung etwas zu schwach ist und zudem noch eine reizende Nebenwirkung auftritt, wurde das Nirvanin nach einigen Jahren durch das Novocain völlig verdrängt.

⁴⁴ *Samdahl* und *Weider*, *Bulls. Soc. Chim. France*, 2008 (1935).

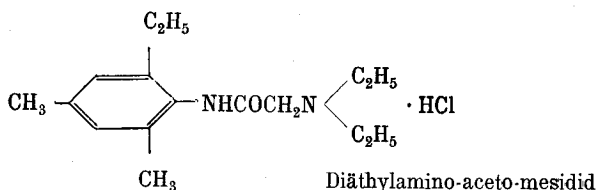
⁴⁵ *Einhorn*, *Ann.* 311, 152 (1900).



Erst viel später haben *Löfgren* und *Erdtmann*⁴⁶ die Dialkylaminoacet-anilide weiter untersucht. Zu wirksamen Lokalanästhetica gelangten sie erst durch Einführung von Methylgruppen in den Anilinkern. Hierbei waren besonders die Derivate des vic.m-Xylidins und des Mesidins ausgesprochen lokalanästhetisch wirksam. Das Diäthylamino-2,6-dimethyl-acetanilid wird in Schweden hergestellt und kommt unter der Bezeichnung Xylocain in den Handel.



Nach den Angaben von *Löfgren* ist Xylocain erheblich aktiver als Novocain und als Leitungs-, Infiltrations- und Oberflächenanästheticum verwendbar. Die Toxizität ist gering, nur wenig grösser als die des Novocains. In der Leitungsanästhesie gibt es auch ohne Zusatz von Vasokonstriktoren, wie Adrenalin, vollkommene Anästhesie. Die Stabilität des Hydrochlorids in wässriger Lösung ist erstaunlich gut, denn im Gegensatz zu Novocain kann es mit Adrenalin bei einem PH unter 6 ohne Zersetzung aufbewahrt werden. Ohne Veränderung der Substanz kann die Lösung mehrere Stunden mit starken Säuren und Laugen gekocht werden. Keines der früher verwendeten Mittel weist eine derartige chemische Beständigkeit auf. Die Anästhesie-Dauer des Mesidin-Derivates ist sogar noch grösser als beim Xylocain.

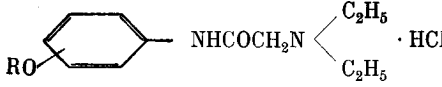


⁴⁶ *Löfgren* und *Erdtmann*, Svensk Kemisk Tid-Skrift 49, 163 (1937) und Arkiv för Kemi och Geol. 22 A, 22 (1946).

*Strube*⁴⁷ stellte substituierte Dialkylamino-essigsäure-anilide her, die neben einer Aether- auch noch eine Nitrogruppe am Anilinkern besitzen. Diese Verbindungen zeigten aber erwartungsgemäss nur ganz schwache lokalanästhetische Wirksamkeit. Nitroverbindungen zeigen in der Regel keine oder nur schwache Wirkung.

Büchi, Hirt und *Böniger*⁴⁸ haben an unserem Institut verätherte Anilide der Dialkylamino-alkyl-carbonsäuren untersucht. Bei diesen p-Alkoxy-aniliden konnte wiederum ein Ansteigen der Wirksamkeit mit der Vergrösserung der Kohlenstoffzahl des Aetherrestes beobachtet werden. Im Gegensatz zu den Ergebnissen von *Rohmann* und *Scheuerle*²⁵ sind die verzweigten Aether wirksamer als die normalen. Sehr interessant ist die starke Wirkungssteigerung bei der Wanderung der Alkoxy-Gruppe von der p- in die m-Stellung.

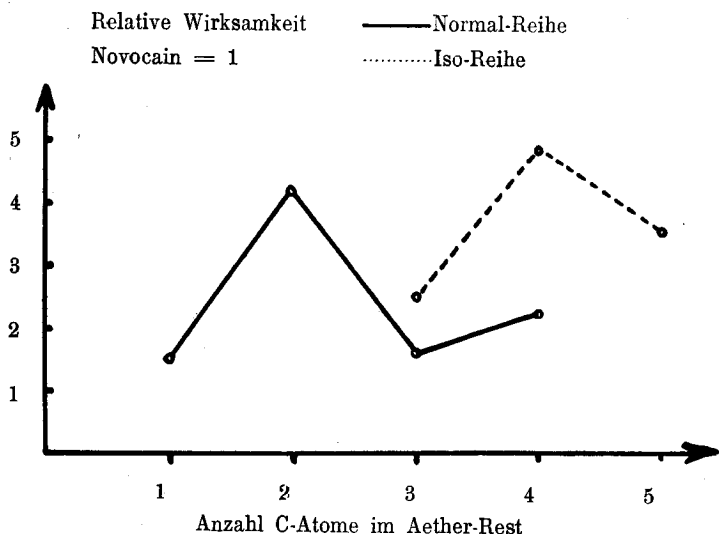
Tabelle 3
Lokalanästhetische Wirksamkeit der
Diäthylamino-acyl-alkoxyanilid-Hydrochloride

					
R	Stellung	Anästhetischer Index			Gewebs- reizung
		Oberfläche Cocain = 1	Leitung Novocain = 1	Leitung Percain = 1	
Cocain		1,0	—	—	
Novocain		0,05	1,0	0,04	
Percain		100,0	27,5	1,0	
CH ₃ —	(p)	0,10	1,0	—	0
C ₂ H ₅	(p)	0,42	4,10	0,15	+
C ₃ H ₇ — n	(p)	0,50	1,55	0,05	0
C ₄ H ₉ — n	(p)	4,00	2,20	0,075	0
C ₃ H ₇ — iso	(p)	0,50	2,50	0,080	+
C ₄ H ₉ — iso	(p)	0,45	4,80	—	0
C ₅ H ₁₁ — iso	(p)	8,00	3,50	0,11	+
C ₃ H ₅ — (Allyl)	(p)	0,70	4,20	0,15	+
C ₆ H ₅ —CH ₂ —	(p)	6,00	2,50	0,08	0
C ₄ H ₉ —	(m)	14,00	7,00	0,29	0

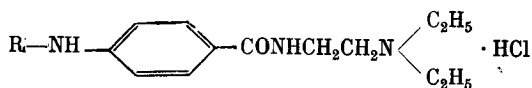
⁴⁷ *Strube*, Diss. Delft, 1946 S. 92.

⁴⁸ *Büchi*, Bull. Fed. int. Pharm. **21**, 200 (1947).

Tabelle 3a



Die Säureamid-Funktion kann auch umgekehrt aufgebaut werden, indem das Säurecarbonyl am aromatischen Kern sitzt, während die Amidogruppe an den Alkylrest gebunden ist. Die einfachste Verbindung dieser Stoffgruppe, das Benzoyl-diäthylaminoäthylamid hat nur eine schwache Wirksamkeit. Wird aber in diese Verbindung eine p-ständige Alkylamino-gruppe eingeführt, so erhält man nach *Eisleb*⁴⁹ ein sehr wirksames Lokalanästheticum.



p-Alkylamino-benzoyl-diäthylaminoäthylamid-hydrochlorid

*Büchi, Labhart und Ragaz*⁵⁰ haben an unserem Institut analoge Säureamide der Monoalkoxy- und der Dialkoxy-pyridin-4-carbonsäure hergestellt und auf ihre Wirksamkeit untersucht. Diese Verbindungen sind bedeutend wirksamer als die entsprechenden Alkoxy-pyridin-carbonsäure-Ester. Auch hier konnte wiederum eine Zunahme der Wirksamkeit mit steigender Kohlenstoffzahl im Aetherrest beobachtet werden. Die Gewebsreizung ist schwächer als bei den Estern.

⁴⁹ *Eisleb*, Amer. Pat. 2073100 (1937) und DRP. 670918 (1939).

⁵⁰ *Büchi, Labhart, und Ragaz*, Helv. Chim. Acta, 30, 518 (1947).

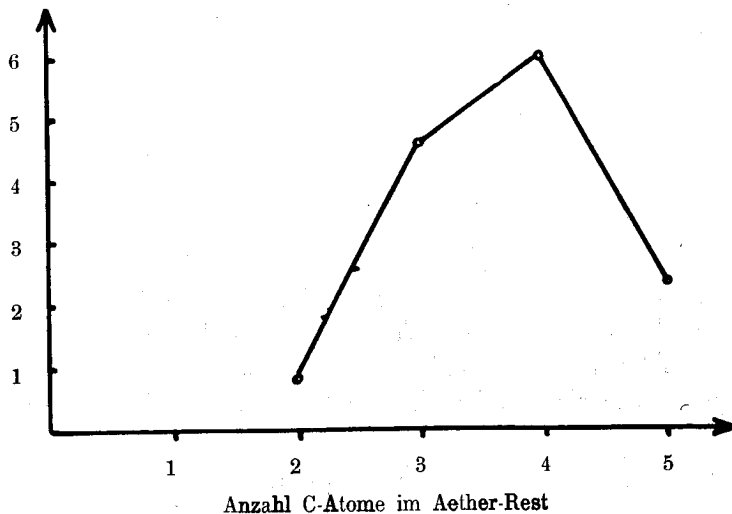
Tabelle 4

Wirksamkeiten der 2,6-Dialkoxy-pyridin-4-carbonsäure-
diäthylaminoäthylamide

$\begin{array}{c} \text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{array}{l} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \cdot \text{HCl} \\ \\ \text{C}_5\text{H}_4\text{N}(\text{OR}')(\text{OR}'') \end{array}$				
R'	R''	Anästhetischer Index		Grad der Gewebsreizung
		Schleimhaut Cocain = 1	Nervenstamm Novocain = 1	
C ₂ H ₅ —	C ₂ H ₅ —	0,5	0,8	I
C ₃ H ₇ —n	C ₃ H ₇ —n	4,5	4,6	III
C ₄ H ₉ —n	C ₄ H ₉ —n	6,0	6,0	II
C ₅ H ₁₁ —n	C ₅ H ₁₁ —n	0,25	2,3	III

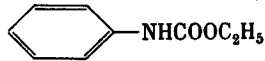
Tabelle 4a

Relative Wirksamkeit
Novocain = 1



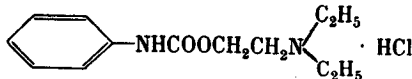
c.) Urethane

Die Ester der substituierten Carbaminsäure werden Urethane genannt. Der Phenylcarbaminsäure-äthylester wird kurz als Phenylurethanal bezeichnet und ist schon seit längerer Zeit als ein gutes, völlig ungiftiges Narkotikum bekannt. Es wurde von *Sansoni*⁵¹ unter dem Namen Euphorin in die Therapie eingeführt.



Euphorin

*Fromherz*⁵² versuchte, durch Einführung einer Diäthylamino-Gruppe in den Ester-Rest, das Phenylurethan basischer und dadurch als Chlorhydrat wasserlöslicher zu machen. Ueberraschenderweise war aber das Phenylurethan des Diäthylaminoäthanol kein Narkotikum mehr, sondern ein Lokalanästheticum, dessen Wirkungsintensität etwa viermal schwächer ist als die des Novocains.



Phenylurethan des Diäthylaminoäthanol (Hydrochlorid) lokalänasthetisch wirksam.

Die Carbaminsäure-Ester sind ziemlich instabile Verbindungen. Man erwartete daher, dass sie im Körper viel leichter abgebaut werden und daher auch weniger toxisch wirken. *Fromherz* untersuchte den Verlauf der Vergiftung einer grossen Anzahl von Phenylurethan-Derivaten. Diese zeigten noch eine gewisse Verwandtschaft mit dem Euphorin. Infolge der leichten Spaltbarkeit des Carbaminsäure-Esters im Organismus, hat die Vergiftung durch intravenöse Injektion dieselbe kurze Dauer, denn sie verläuft innerhalb von wenigen Minuten. In dieser Zeitspanne ist die Vergiftung aber sehr akut, denn nach der Injektion treten sofort Atemstillstand, Erstickungskrämpfe und klonische Krämpfe der Extremitäten ein, die jedoch nach 2 Minuten wieder nachlassen.

⁵¹ *Sansoni*, Therap. Monatshefte, Jahrg. 1890, S. 452.

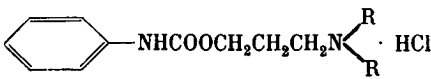
⁵² *Fromherz*, Arch. int. Path. Pharm. 76, 257 (1914).

Nach 5 Minuten waren die Krämpfe völlig vorüber und nach 10 Minuten zeigten die Versuchstiere keine Vergiftungserscheinungen mehr. Die Dauer der Vergiftung ist beim Novocain grösser. Die Toxizität der Phenylurethan-Derivate ist aber im allgemeinen dennoch grösser als diejenige des Novocains, da sie Krampfgifte sind und die Vergiftung sehr akut verläuft.

Viele Forscher versuchten in der Folge, Urethan-Derivate mit grösserer Wirkung herzustellen und vor allem die Betäubungsdauer zu verlängern. *Cook* und *Rider*⁵³ stellten Phenylurethane mit verlängerten basischen Alkoholen her. Daneben vergrösserten sie auch die Alkylgruppen in der endständigen Aminogruppe und beobachteten bei beiden Veränderungen eine starke Erhöhung der Wirkungs-Dauer mit zunehmendem Molekulargewicht.

Tabelle 5

Lokalanästhetische Wirkungen der Phenylcarbaminsäure-dialkylaminopropyl-ester-Hydrochloride

	
R	Totale Betäubungsdauer in Minuten*
—CH ₃	keine totale Betäubung
—C ₂ H ₅	14,5
—C ₃ H ₇	24,5
—C ₄ H ₉	65,5







* Die Dauer der totalen Betäubung, welche durch eine 1%-ige Lösung der Chlorhydrate auf der Cornea von Kaninchen zustandekommt, ist in Minuten angegeben.
Verbindungen⁵²

⁵³ **Cook** und **Rider**, J. Am. Chem. Soc. **58**, 1079 (1936).

Horne, Cox und Shriner⁵⁴ konnten die gleichen Beobachtungen bei den p-Amino-phenylurethanen machen. Diese, dem Novocain entsprechenden Derivate wirken überraschenderweise noch schwächer lokalanästhetisch als die Phenylurethane. Andererseits ist die Toxizität nur unwesentlich schwächer als beim Novocain. Fromherz⁵² verglich die Wirksamkeit und die Toxizität einer grossen Zahl von Urethan-Derivaten, von denen uns besonders diejenigen interessieren, die dem Novocain und dem Intracain entsprechen. Ueberraschend ist dabei die hohe Toxizität des Urethano-Novocains und die geringe lokalanästhetische Wirksamkeit des p-Amino-phenyl-carbaminsäure-diäthylamino-äthyl-esters.

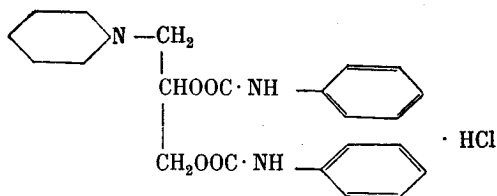
Tabelle 6

Lokalanästhetische und toxische Wirkungen einiger basischer Phenylurethane

Verbindungen (52)	Lokalanästhet. Wirksamkeit. Nervenstamm Novocain = 1	Toxizität tödl. Dosis in mg/kg Körpergewicht bei Kaninchen (intravenös)
NH_2 —  — $\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ Novocain	1,0	60
$\text{C}_2\text{H}_5\text{OOC} \cdot \text{NH}$ —  — $\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ Urethano-Novocain	1,0	12
 — $\text{NHCOOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	0,25	20
 — $\text{N}(\text{CH}_3) \cdot \text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	0,50	60
$\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ —  — $\text{NHCOOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	0,06	20
NH_2 —  — $\text{NHCOOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	0,015	70

⁵⁴ Horne, Cox und Shriner, J. Am. Chem. Soc. 55, 3435 (1933).

Das einzige Urethan-Derivat, das bis heute praktische Bedeutung erlangt hat, ist das Diothan, ein Diphenylurethan des 1-Piperidino-propandiols-(2,3). Es wurde von *Rider* neben einer grossen Zahl von Mono- und Diphenylurethanen des 1-Dialkylamino-propandiols-(2,3) hergestellt.⁵⁵ Das Diothan wirkt am Nervenstamm dreimal so stark wie Novocain und auf der Schleimhaut zweimal so stark wie Kocain.




Diothan





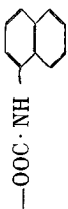
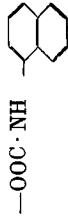


In der Tabelle 7 sind die Wirkungsdauer und die Toxizitäten der von *Rider* hergestellten Derivate der Diothan-Reihe zusammengestellt und geben einen interessanten Einblick in die Zusammenhänge zwischen chemischer Konstitution und lokalanästhetischer Wirkung.

⁵⁵ *Rider*, J. Am. Chem. Soc. **52**, 2115 (1930); **55**, 804 (1933).
Rider, J. Pharm. Exptl. Therap. **47**, 255 (1933).

Tabelle 7

Pharmakologische Wirkungen der Mono- und Di-arylethane
des 1-Dialkyl-amino-propandiols-(2,3)

$\begin{array}{c} \text{R} \\ \diagdown \\ \text{N}-\text{CH}_2 \\ \diagup \\ \text{R} \end{array} \begin{array}{l} \\ \text{CHOR}'' \cdot \text{HCl} \\ \\ \text{CH}_2\text{OR}''' \end{array}$		R''	R'''	Anästhesiedauer Cornea Kaninchen Minuten	Toxizität *) Meersch. LD ₅₀ mg/kg.
Kokain				26	200
Novocain				—	700
CH ₃	CH ₃	H	—OOCNH— 	unvollständig	
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	"	15	
n—C ₃ H ₇	n—C ₃ H ₇	H	"	26	750
n—C ₄ H ₉	n—C ₄ H ₉	H	"	42,5	350
n—C ₅ H ₁₁	n—C ₅ H ₁₁	H	"	65	
i—C ₄ H ₉	i—C ₄ H ₉	H	"	50	1500

Piperidino-	H		unvollständig
C ₂ H ₅			30
n-C ₃ H ₇	"	"	42
i-C ₄ H ₉	"	"	41
Piperidino-	"	"	55
"			42
"			32
"			23

* subkutan bestimmte Toxizität.

In neuester Zeit wurden wieder vermehrte Versuche zur Herstellung lokalanästhetisch wirksamer Urethan-Derivate unternommen. Der Chinese *Yao-Tseng Huang*⁵⁶ hat die Phenylurethane des symmetrischen bis-Diäthylamino-isopropylalkohols und des bis-Piperidino-isopropylalkohols hergestellt. Bei der pharmakologischen Prüfung fanden sie relativ günstige lokalanästhetische Wirksamkeiten, während die Toxizitäten dieser Verbindungen bei weitem nicht die günstige Toxizität des Novocains erreichten.

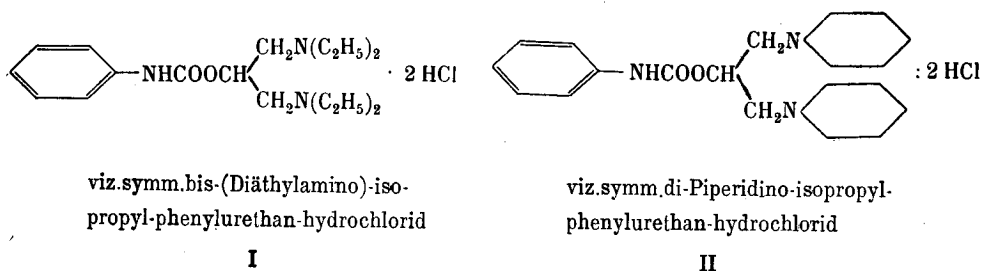


Tabelle 8

Pharmakologische Wirkungen der Phenylurethane von dibasischen sekundären Isopropylalkoholen.

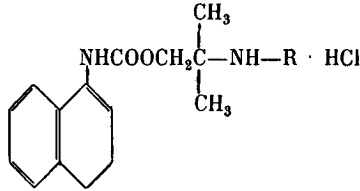
	Toxizität Mäuse DL O mg/kg ⁵⁰	Anästhetischer Index	
		Cornea Kaninchen Cocain = 1	Nervenstamm Novocain = 1
I	151	0,5	5,0
II	108	2	12,5
Novocain	564	—	1

Beim Ersatz des Benzolringes durch den Naphthalin-Kern beobachteten *Ramsey* und *Haag*⁵⁷ gute lokalanästhetische Wirksamkeiten, während diese Verbindungen ausnahmslos stark reizten. Auch hier konnte wieder eine starke Erhöhung der Wirkungsdauer mit der Mole-

⁵⁶ *Yao-Tseng Huang*, Brit. J. Pharmacol. **1**, 273 (1946).

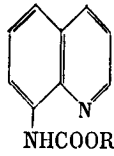
⁵⁷ *Ramsey* und *Haag*, J. Pharmacol. **91**, 190 (1947).

kularvergrößerung der Alkylgruppe an der Aminogruppe des Alkohols beobachtet werden. Bei der folgenden Formel wurde R von der Aethyl- bis zur Heptylgruppe variiert.



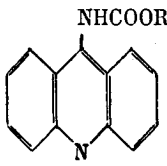
Naphthyl-Urethane R = Aethyl-bis Heptylgruppe

Damschröder und Shriner⁵⁸ haben die N-(8-Chinoly)-carbaminsäure-alkyl-ester untersucht. Trotz ihrer lokalanästhetischen Wirksamkeit sind sie nicht verwendbar, da sie ausnahmslos stark reizen.



Chinolyl-Urethane

Von den übrigen heterocyclischen Urethanen sind nur die Acridyl-carbaminsäure-Ester bekannt geworden. Sie wurden von Lehmsedt⁵⁹ hergestellt und besitzen eine gewisse anästhetische Wirkung. Diese Verbindungen sind zudem noch antiseptisch wirksam.

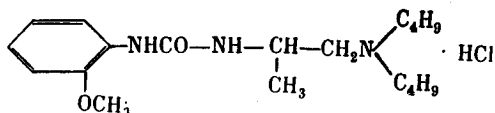


Acridyl-Urethane

⁵⁸ Damschröder und Shriner, J. Am. Chem. Soc. 58, 1610 (1936).
⁵⁹ Lehmsedt, Ber. 64, 1232 (1931).

d.) Harnstoff-Derivate

Im Gegensatz zu den Urethanderivaten sind die Harnstoff-Derivate chemisch beständige Verbindungen. Noch heute herrscht die Ansicht, dass die chemisch stabilen Verbindungen giftiger sind als die leicht zersetzlichen Derivate. Aus diesem Grunde wurde diese Stoffgruppe lange Zeit nicht bearbeitet. *Wenker*⁶⁰ hat die Phenylharnstoff-Derivate des Dibutyl-amino-2-propylamins untersucht und bei diesen Verbindungen gute lokalanästhetische Wirkungen gefunden. Er führte noch eine Methoxy-Gruppe in die o-Stellung des Benzolkerns ein, was ebenfalls eine lokalanästhetisch wirksame Substanz ergab. Ueber eine Verstärkung oder Abschwächung der Wirkung bei dieser Einführung der Methoxy-Gruppe und über die Toxizitäten schreibt der Autor aber nichts.



o-Methoxy-phenylharnstoff den 1-Dibutylamino-2-propylamins
lokanästhetisch wirksam.

Amundsen und *Krantz*⁶¹ beschrieben die Herstellung einer Reihe von Naphthylharnstoff-Derivaten von einigen Dialkyl-aminoalkylaminen. Da diese Verbindungen aber nur zur Charakterisierung der flüssigen Dialkylamino-alkylamine benutzt wurden, wurden sie nicht auf ihre lokalanästhetische Wirksamkeit untersucht.

e.) Alkylamine

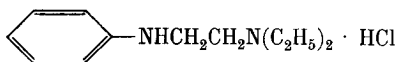
Die alkylierten aromatischen und heterocyclischen Amine sind ebenfalls chemisch stabile Verbindungen. Auch hier führte die Ansicht, dass die leicht zersetzlichen Produkte im Organismus leichter abgebaut und entgiftet werden können und daher weniger toxisch wirken als die chemisch stabilen Substanzen, dazu, diese Stoffgruppe nicht für Lokalanästhetica in Betracht zu ziehen. Erst durch das Auftreten des relativ schwach toxischen Plasmochins, einem Alkylamin-Derivat des Chinolins, wurde diese Ansicht erschüttert. Die eingehenden Untersuchun-

⁶⁰ *Wenker*, J. Am. Chem. Soc. 60, 158 (1938).

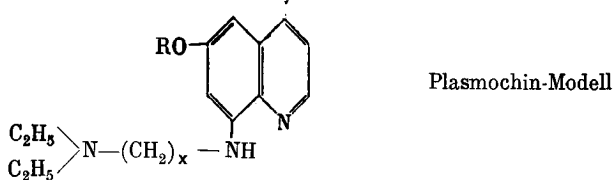
⁶¹ *Amundsen* und *Krantz*, J. Am. Chem. Soc. 63, 305 (1941).

ge von *Bovet*⁶² über die lokalanästhetisch wirksamen Abkömmlinge des Plasmochins zeigen ganz deutlich, dass die Frage der Toxizität viel komplexer ist und nicht allein von der chemischen Beständigkeit der Verbindungen abhängt.

*Löfgren*⁶³ stellte beim einfachsten basischen Alkylamin, dem Diäthylaminoäthyl-anilin eine starke lokalanästhetische Wirksamkeit fest. Diese Verbindung war schon früher von *Walker*⁶⁴ hergestellt worden, ohne aber die lokalanästhetische Aktivität zu bemerken.

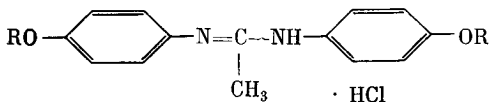


Zum Vergleich sei hier noch das Plasmochinmodell aufgeführt, von dem *Bovet*⁶² einige interessante und lokalanästhetisch wirksame Derivate hergestellt hat.



f.) Amidine

Zwei Amidine sind in den Arzneischatz eingeführt worden und werden besonders in der Augenheilkunde verwendet. Es sind dies das *Holocain* und das *Diocain*, die beide dasselbe Grundgerüst besitzen und sich nur in der Grösse der Aetherreste unterscheiden.



R = C₂H₅ *Holocain*

R = C₃H₅ *Diocain*

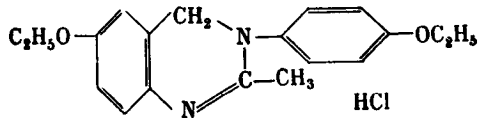
Ein lokalanästhetisch aktives Chinazolin-Derivat, das dem *Holocain* sehr ähnlich ist und zu den Amidinen gerechnet werden kann, wurde von

⁶² *Bovet*, Arch. Int. Pharmacodyn. 41, 103 (1931).

⁶³ *Löfgren*, Arkiv för Kemi och Geol. 22 A, 22 (1946).

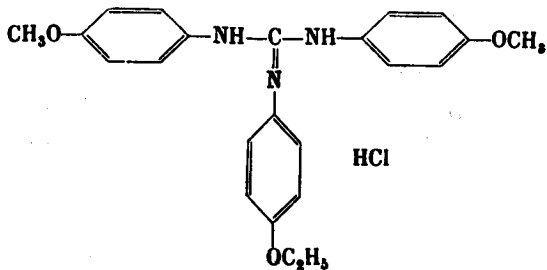
⁶⁴ *Walker*, J. Chem. Soc., London 1940, 691.

Maffei⁶⁵ hergestellt. Durch die Hydrierung des Chinazolin-Ringes (Doppelbindung zwischen N und C) verschwindet die lokalanästhetische Wirksamkeit. Dasselbe geschieht auch beim Ersatz der Aethoxy-Gruppe durch Methoxy oder durch Wasserstoff.



g.) Guanidine

Zu dieser Gruppe gehört das früher viel verwendete Acoïn das aber infolge seiner unangenehmen Reizwirkung verlassen wurde. Die lokalanästhetische Wirkung ist gut.



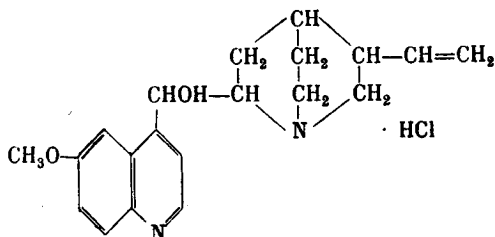
3. Lokalanästetisch wirksame Alkoxy-chinolin-Derivate.

a.) Alkoxy-chinolin-4-oxyalkyl-Derivate

Der wichtigste Vertreter dieser Gruppe ist das Chinin und seine Derivate. Seit seiner Entdeckung im Jahre 1820 war es das wichtigste Antimalariamittel und erst in den letzten Jahren wurde es langsam durch die synthetischen Präparate Plasmochin und Atebrin verdrängt. Das Chinin ist ein Pflanzenalkaloid ganz besonderer Art. Es wirkt nicht wie die meisten Alkaloide auf ganz bestimmte Zellpartien ein, sondern beeinflusst in kleinen Dosen die allgemeine Zelltätigkeit. Ausser der parasitotropen Wirkung auf die Malariaplasmodien ruft das Chinin eine Muskel und Gefässkontraktion hervor. Daneben wirkt es auch auf das zentrale und periphere Nervensystem ein. Bei der an der Peripherie angreifenden Nervenwirkung des Chinins ist besonders die lokalanästhe-

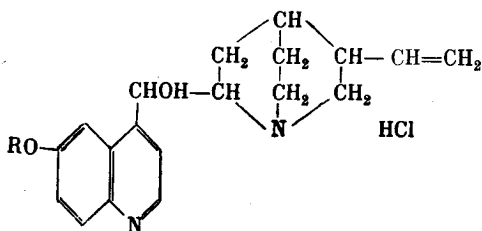
⁶⁵ Maffei, Gazz. Chim. Ital. 59, 3, (1928), ref. in C. 1929 I, 1829.

tische Wirksamkeit zu bemerken. Eine 3%ige Lösung von Chinin-hydrochlorid erzeugt bei subkutaner Injektion anfänglich Schmerz und dann eine langanhaltende Anästhesie. Die Grenzkonzentration der Wirkung beträgt nach *Koji Miura*⁶⁶ 1:30.



Chinin, Grenzkonzentration = 1:30

Um den Zusammenhang zwischen der chemischen Konstitution und der lokalanästhetischen Wirkung beim Chinin zu erforschen, hat der Japaner *Koji Miura*⁶⁶ die Methoxy-Gruppe in 6-Stellung des Chinolinkerns durch die n-Butoxy- und die iso-Amyloxy-Gruppen ersetzt. Das dabei entstandene n-Butyl-apochinin war etwa 78 Mal stärker wirksam als das Chinin, denn schon eine Grenzkonzentration von 1:2300 erzeugte auf der Kaninchen-Cornea während 90 Minuten eine totale Anästhesie. Das iso-Amyloxy-apochinin war dagegen wieder etwas schwächer wirksam, denn seine Grenzkonzentration der Wirkung betrug 1:2000.



Alkyl-apochinin

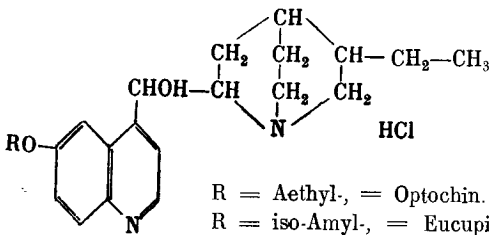
R = n-Butyl-, Grenzkonzentration = 1:2300

R = iso-Amyl-, Grenzkonzentration = 1:2000

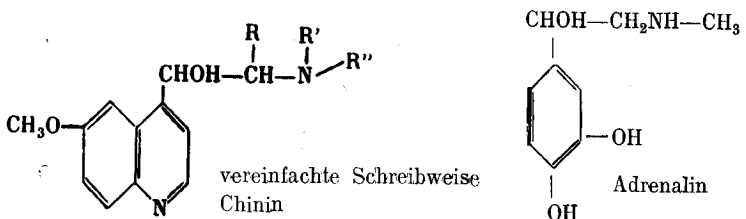
⁶⁶ *Koji Miura*, Japan. J. Med. Sci. IV Pharmacol. 10; ref. in Chem. Abstr. 1938, 8585.

Daraus geht deutlich hervor, dass auch die lokalanästhetische Wirksamkeit in der Chiningruppe weitgehende Abhängigkeit von der Grösse des Aetherrestes aufweist.

Um auch den Einfluss der Doppelbindung der Vinylgruppe am Chinuklidkern des Chinins auf die Aktivität zu beobachten, untersuchten die Japaner *Okamoto* und *Sogen*^{66a} die Alkoxy-Derivate des Dihydrochinins. Sie fanden, dass das Aethoxy-Derivat, das sogenannte *Optochin* eine Grenzkonzentration der Wirkung von 1:80 aufweist. Das iso-Amyloxy-Derivat, *Eucupin* genannt, war schon bei einer Grenzkonzentration von 1:1400 wirksam. Das iso-Amyloxy-apochinin, das die ungesättigte Vinylgruppe des Chinins noch besitzt, wirkt dagegen beinahe doppelt so stark, wie im vorhergegangenen Beispiel gezeigt worden war.



A. *Kaufmann*⁶⁷ war der Ansicht, dass die pharmakologische Wirkung und damit auch die lokalanästhetische Aktivität durch die besondere Art eines 6-Methoxy-4-(α -oxy- β -dialkylaminoalkyl)-chinolins bedingt sei. Diese Verbindung würde dem Adrenalin nahestehen, was besonders in der vereinfachten Schreibweise des Chinins zum Ausdruck kommt, wenn man den Chinuklidinring durch die Gruppen R, R', und R'' ersetzt.

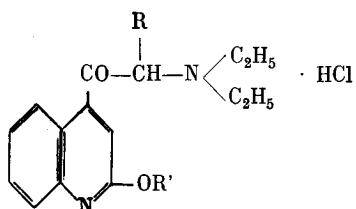


Bei dieser einfachen Schreibweise des Chinins ist die Aehnlichkeit mit dem Adrenalin deutlich ersichtlich. So kann man sich die gefässkontra-

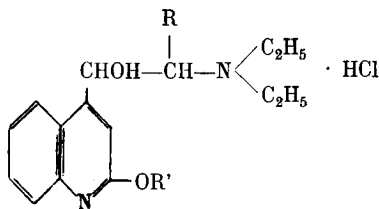
^{66a} *Okamoto* und *Sogen*, Japan. J. med. Sci. Tokio, 1930, ref. in Chem. Abstr. 1938, 8585.

hierende Wirkung des Chinins erklären. Die auf Grund dieser Ueberlegungen von *Kaufmann*⁶⁷ hergestellten 6-Alkoxy-4-(alkylamino-methyl)-ketone und die entsprechenden Alkohole 6-Alkoxy-4-(α -oxy- β -alkyl-amino-äthyl)-chinoline zeigten gefässkontrahierende und anästhetische Eigenschaften.

*Wojahn*⁶⁸ untersuchte den Einfluss der Stellung der Aethergruppe am Chinolinkern. Er stellte 2-Alkoxy-(α -oxy- β -alkyl- β -dialkylamino-äthyl)-chinoline her, die er aus den entsprechenden Ketonen durch Reduktion mit Palladium-Bariumsulfat und Wasserstoff erhielt. Ueberaschenderweise zeigten diese Aminoketone und Aminoalkohole keine lokalanästhetische Wirksamkeit. Während das Aminoalkohol-Derivat auch keine gefässkontrahierende Wirkung besass, wirkten die Aminoketone ebenso gefässkontrahierend wie die von *Kaufmann*⁶⁷ hergestellten 6-Alkoxy-4-aminomethylketone.



Aminoketon-Derivat
gute Gefässkontraktion
lokanästhetisch unwirksam



Aminoalkohol-Derivat
keine Gefässkontraktion
lokanästhetisch unwirksam

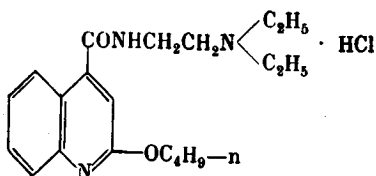
*Wojahn*⁶⁸ erklärt sich dieses überraschende Fehlen der lokalanästhetischen Wirksamkeit mit dem Einfluss der Keton- und der Alkoholgruppen auf die Affinität der Stoffe gegenüber den Gefässmuskeln. Dadurch werden sie besonders in den Gefässen aufgespeichert und können mit den sensiblen Nervenenden nicht mehr in Reaktion treten. Die Tatsache, dass die 6-Alkoxy-4-aminomethylketone dennoch anästhesierend wirken, kann so gedeutet werden, dass in diesen Stoffen der physiologische Einfluss der Alkoxygruppe in 6-Stellung des Chinolinkerns (am Benzolring) durch die im Pyridinring des Chinolins enthaltene Aminoketongruppe weniger beeinflusst wird, als wenn diese Alkoxygruppe in der 2-Stellung am Pyridinring sitzt.

⁶⁷ *Kaufmann*, Ber. 45, 3090 (1912).

⁶⁸ *Wojahn*, Arch. Pharm. 274, 83 (1936).

b.) Alkoxy-chinolin-4-carbonsäure-Derivate

*Miescher*⁶⁹ versuchte, von Acetanilid ausgehend, neue Fiebermittel herzustellen. Durch Ringschluss gelangte er zum Oxindol und durch Ringerweiterung zum Carbestyrol, dem 2-Oxy-chinolin. Dieser Verbindung fehlte aber die antipyretische Wirksamkeit völlig, dafür zeigte sie mehr narkotische Eigenschaften. Durch Einführung einer Karboxylgruppe in 4-Stellung wurden diese Eigenschaften beim 2-Oxy-chinolin-4-carbonsäure noch verstärkt. Diese Säure wurde nun systematisch mit den verschiedensten Gruppen substituiert. Die Oxygruppe wurde mit einer grossen Anzahl verschiedenartiger Alkohole veräthert, während die Säuregruppe mit diversen basischen Gruppen substituiert wurde. Aus einer grossen Zahl von lokalanästhetisch wirksamen Derivaten, die von *Schwyzler*⁷⁰ übersichtsmässig zusammengestellt wurden, stach dabei das 2-Butoxy-chinolin-4-carbonsäure-diäthylaminoäthylamid durch seine ausserordentlich starke lokalanästhetische Aktivität hervor. Nach eingehenden pharmakologischen Untersuchungen wurde dieses Produkt im Jahre 1932 unter dem Namen Percain (in Amerika als Nupercain und in Russland als Sowcain) in den Arzneischatz eingeführt.



Percain, Grenzkonzentration = 1:3500⁶⁶

Der Einfluss der Molekulargrösse des Aether-Restes in der Percain-Reihe ist sehr interessant. *Miescher*⁶⁹ beobachtete ein sehr starkes Ansteigen der lokalanästhetischen Wirksamkeit bei der Vergrösserung der Alkoxygruppe von Methoxy- bis Butoxy. Bei der weiteren Vergrösserung des Aetherrestes fiel die Wirksamkeit wieder allmählich ab.

⁶⁹ *Miescher*, Helv. Chim. Acta, **15**, 163 (1932).

⁷⁰ *Schwyzler*, Diss. ETH, 1946.

Tabelle 9

Anästhetische Wirksamkeiten der 2-Alkoxy-chinolin-4-carbonsäure-diäthylaminoäthylamide-Hydrochloride

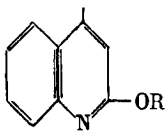
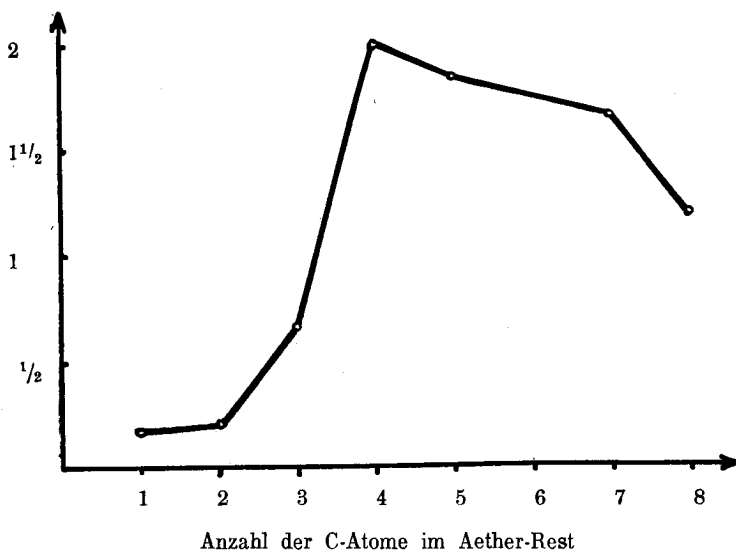
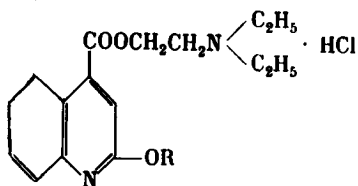
$\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \cdot \text{HCl}$ 	
R	Anästhesie-Dauer in Stunden
CH_3-	0,20
C_2H_5-	0,23
$n-\text{C}_3\text{H}_7-$	0,65
$n-\text{C}_4\text{H}_9-$	2,00
$n-\text{C}_6\text{H}_{11}-$	1,85
$n-\text{C}_8\text{H}_{17}-$	—
$n-\text{C}_7\text{H}_{15}-$	1,70
$n-\text{C}_8\text{H}_{17}-$	1,20

Tabelle 9a

Dauer der Anästhesie
in Stunden



Die gleichen Beobachtungen konnte *Wojahn*⁶⁸ bei den 2-Alkoxy-cinchoninsäure-diäthylaminoäthyl-estern machen. Auch hier stieg die lokalanästhetische Wirksamkeit vom Methoxy- bis zum Butoxy-Derivat an, um dann bei grösseren Alkoxy-Gruppen wieder allmählich abzufallen. Die Verbindung, die in der 2-Stellung die freie, unverätherte Hydroxylgruppe trägt, der 2-Oxy-cinchoninsäure-diäthylaminoäthyl-ester, zeigte keinerlei anästhetische Wirkung. Verglichen mit der Percain-Reihe sind diese Ester schwächer wirksam.



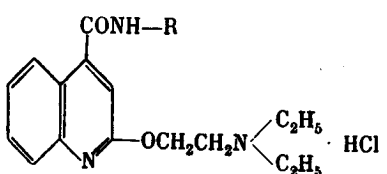
2-Alkoxy-chinolin-4-carbonsäure-
diäthylaminoäthyl-Ester.

Büchi, Schwyzer und *Ragaz*⁷¹ untersuchten Verbindungen, in denen die Substituenten des Percains vertauscht sind. Die basische Gruppe, der Diäthylaminoäthyl-Rest, wurde in den Aether-Rest gesetzt, während die Säureamidgruppe verschiedenartig alkyliert wurde. Ueberraschenderweise war dabei die lokalanästhetische Wirksamkeit gegenüber dem Percain ausserordentlich gesunken. Bei der Molekularvergrößerung des Alkyls in der Säureamid-Gruppe stieg die Oberflächen-Wirkung allmählich an und erreichte beim iso-Amyl- und Benzyl-Derivat diejenige des Kokains. Die Leitungsanästhesie blieb dagegen weit hinter der Wirksamkeit von Novocain zurück.

⁷¹ *Büchi, Schwyzer* und *Ragaz*, Bull. Fed. Int. Pharm. 21, 194 (1947).

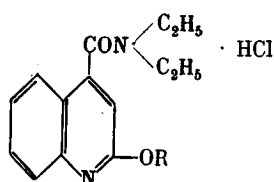
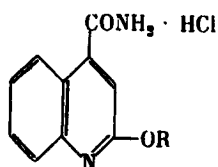
Tabelle 10

Lokalanästhetische Wirksamkeiten der 2-(Diäthylaminoäthoxy)-chinolin-4-carbonsäure-alkylamid-Hydrochloride

				
Substanz R	Lokalanästhetischer Index			
	Oberfläche Kokain = 1	Leitung Novocain = 1	Oberfläche Percain = 1	Leitung Percain = 1
Kokain	1,0	—	0,01	—
Novocain	0,05	1,0	0,007	0,04
Percain	100,0	27,5	1,0	1,0
CH ₃				
NCH ₃	0,85	0,12	0,004	0,004
C ₂ H ₅ —	0,25	0	0,003	0,
iso—C ₃ H ₇ —	0,25	0	0,003	0,
iso—C ₅ H ₁₁ —	1,25	0,18	0,010	0,007
—CH ₂ —	1,55	0,61	0,012	0,08

Um einen weiteren Einblick in die Zusammenhänge zwischen chemischer Konstitution und anästhetischer Wirkung zu erhalten, haben *Miescher*⁶⁹ und *Wojahn*⁶⁸ weitere basische Derivate der 2-Oxy-chinolin-4-carbonsäure auf ihre Wirkung untersucht. Es war zu erwarten, dass schon die einfachen Säureamide der 2-Alkoxy-chinolin-4-carbonsäure eine lokalanästhetische Wirkung zeigen. Das Chlorhydrat des 2-Alkoxy-chinolin-4-carbonsäure-amids ist aber in Wasser nur wenig löslich und wirkt nicht anästhesierend. Die entsprechende Diäthylamid-Verbindung ist schon besser wasserlöslich und wirkt schwach anästhetisch. Der Grund dieser überraschenden Verschiedenheit der pharmakologischen Wirkung der beiden ähnlichen Verbindungen ist nach der Ansicht von *Wojahn* in der verschiedenen Stärke der Basizität zu suchen. Die Wasserstoff-Atome am Stickstoff des 2-Alkoxy-chinolin-4-

carbonsäure-amids sind nach der Säureregel infolge der Doppelbindung der genachbarten C=O Gruppe sauer. Die Verbindung ist daher zu schwach basisch, um anästhesierend wirken zu können. Werden diese beiden Wasserstoff-Atome durch zwei Aethyl-Reste ersetzt, dann sind keine sauren H-Atome mehr vorhanden, die Verbindung wird basischer und dadurch wirksam.



2-Alkoxy-chinolin-4-carbonsäure-amid. 2-Alkoxy-chinolin-4-carbonsäure-
 lokalanästhetisch unwirksam diethylamid.
 lokalanästhetisch wirksam.

c.) Alkoxy-4-aminomethyl-chinolin-Derivate

Zur Aufklärung der Frage, welchen Einfluss die kernständige Carboxylgruppe in 4-Stellung des Chinolinkerns auf die pharmakologische Wirksamkeit ausübt, untersuchte *Wojahn*⁶⁸ die 2-Alkoxy-4-aminomethyl-chinoline und dessen Derivate. Er wollte die Wirkung des Percains durch Erhöhung der Basizität noch steigern und ersetzte die C=O-Gruppe im Säureamid des Percains durch die CH₂-Gruppe. Dadurch sollte die Basizität des Diäthylamino-äthylendiamin-Restes noch stärker zum Ausdruck kommen. Auf dem Wege zu dieser Verbindung stellte er zuerst das 2-Alkoxy-4-aminomethyl-chinolin her. Ueberraschenderweise zeigten schon diese Zwischenprodukte ausgeprägte lokalanästhetische Wirksamkeit und wurden daher einer näheren pharmakologischen Untersuchung unterzogen. Einzelne Derivate zeigten erheblich stärkere Wirksamkeiten als das Percain. Das 2-iso-Amyloxy-4-aminomethyl-chinolin wirkte gar beinahe dreimal so stark lokalanästhetisch wie das Percain.

Tabelle 11

Lokalanästhetische Wirksamkeiten der 2-Alkoxy-4-aminomethyl-
chinolin-Hydrochloride

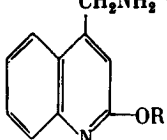
<chem>CH2NH2 \cdot HCl</chem>  <chem>OR</chem>	
Substanz R	Anästhetischer Index Percain = 1
—CH ₃	0,10
—C ₂ H ₅	0,49
n—C ₃ H ₇	1,17
n—C ₃ H ₉	1,37
iso—C ₃ H ₇	0,45
iso—C ₄ H ₉	1,17
iso—C ₅ H ₁₁	2,60

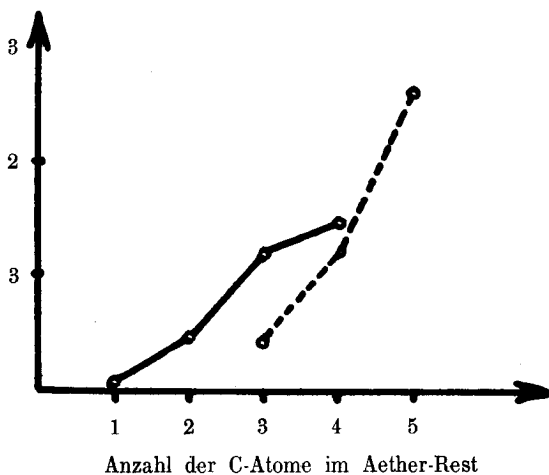
Tabelle 11a

Relative Wirksamkeit

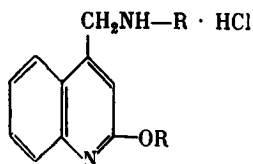
Percain = 1

— Normal-Reihe

..... Iso-Reihe



Interessanterweise blieb die Wirkung voll und ganz erhalten bei der Alkylierung der Aminogruppe des 2-Alkoxy-4-aminomethyl-chinolins.

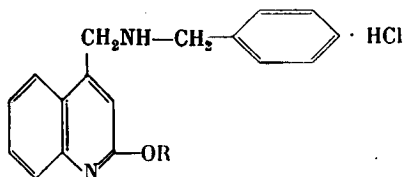


R = Methyl bis Butyl

R' = n-Propyl und iso-Butyl.

2-Alkoxy-4-alkylaminomethyl-chinolin-
lokanästhetisch wirksam.

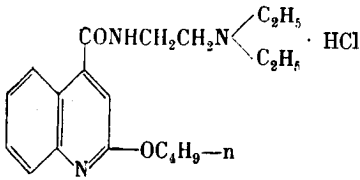
Bei der Substitution der Aminogruppe der gleichen Verbindung mit einem aromatischen Rest ging dagegen die Wirksamkeit vollkommen verloren. Diese aromatischen Alkylamine zeigen nun die Merkwürdigkeit, dass ihre Dichlorhydrate durch kleine Mengen Wasser in die Monochlorhydrate verwandelt werden. Da diese Stoffe als Basen zu schwer löslich sind, um in die Nervenzellen eindringen zu können, ist ihre Unwirksamkeit erklärlich. Dazu kann sich der in diesen Stoffen vorhandene elektronegative Phenylrest derart auswirken, dass die für die physiologische Wirksamkeit notwendige Mindestgrenze der Basizität nicht erreicht wird und dadurch die Wirksamkeit verloren geht. Für diese Auffassung spricht jedenfalls die leichte Hydrolisierbarkeit der Dichlorhydrate.



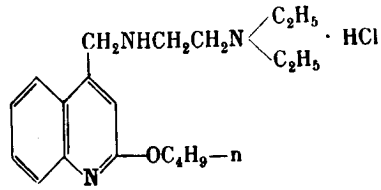
2-Alkoxy-4-benzyl-aminomethyl-chinolin⁶⁸
lokanästhetisch unwirksam.

Genau dasselbe tritt ein, wenn das 2-Alkoxy-4-aminomethyl-chinolin mit der Diäthylaminoäthyl-Gruppe alkyliert wird. *Wojahn*⁶⁸ machte nämlich die Beobachtung, dass der Ersatz des Carboxyls in der Säureamidgruppe des Percains durch eine CH₂-Gruppe das völlige Verschwinden der lokalanästhetischen Wirkung mit sich bringt. Bei dieser neuen Verbindung, die sich nur durch die CH₂-Gruppe an Stelle der

C=O Gruppe vom Percain unterscheidet, wird offenbar die Basizität derart verstärkt, dass ihr optimaler Bereich überschritten wird.



Percain
lokanästhetisch wirksam

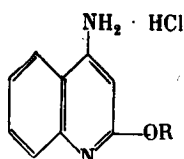


2-Butoxy-4-(diethylaminoethylaminomethyl)-chinolin-Hydrochlorid
lokanästhetisch unwirksam.

Aus diesen Ergebnissen kann man den Schluss ziehen, dass die Karboxyl-Gruppe im Percain nur insofern am Zustandekommen der lokalanästhetischen Wirksamkeit beteiligt ist, als sie die Basizität der einen Aminogruppe des Diäthylaminoäthylamins herabsetzt. Die Säure-Regel der organischen Chemie besagt, dass diejenigen Wasserstoff-Atome einer organischen Verbindung relativ sauer sind, deren übernächste Bindung im Molekül eine Doppelbindung ist. Dies trifft für das H-Atom der Säureamidgruppe des Percains zu, denn infolge der benachbarten C=O Gruppe ist die übernächste Bindung des H-Atoms eine Doppelbindung. Das relativ saure H-Atom setzt die Gesamtbasizität des Percains herunter. Dies ist bei der anderen Verbindung nicht der Fall, die an Stelle des ungesättigten Karboxyls eine gesättigte CH₂-Gruppe besitzt. Dadurch wirken nun beide Amino-Gruppen des Diäthylaminoäthylamins basisch, sodass die Verbindung den optimalen Bereich der Basizität überschreitet und unwirksam wird. Dass die Säureregeln eine gewisse Bedeutung bei dieser Stoffklasse besitzt, zeigen die eigenen Untersuchungen. Denn durch das völlige Weglassen der C=O Gruppe kommt die Aminogruppe des Diäthylaminoäthylamins direkt an den Chinolinkern zu stehen. Wie beim Percain ist auch hier die übernächste Bindung vom H-Atom dieser Aminogruppe aus betrachtet, eine Doppelbindung und zwar eine solche im Chinolinkern. Nach der Säure-Regel wird auch hier das H-Atom dieser Aminogruppe sauer und setzt die Basizität des Diäthylaminoäthylamins herunter. Die sehr starke lokalanästhetische Wirksamkeit unserer Verbindungen bestätigt diese theoretischen Überlegungen.

d.) Alkoxy-amino-chinolin-Derivate

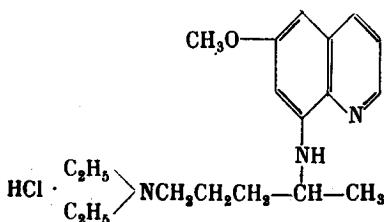
Nachdem *Wojahn*⁶⁸ beobachtet hatte, dass die Karboxylgruppe bei den 2-Alkoxy-chinolin-Derivaten für die lokalanästhetische Wirksamkeit ohne Bedeutung ist, stellte er einfachere basische Derivate des 2-Alkoxy-chinolins her. Als einfachster Typ solcher basischer Derivate wurde das 2-Alkoxy-4-amino-chinolin hergestellt und auf seine pharmakologische Wirksamkeit untersucht. Da die Chlorhydrate dieser Verbindungen in wässriger Lösung leicht sauer reagieren, ist es nicht verwunderlich, dass sie keine lokalanästhetische Wirksamkeit besitzen. Auch hier bestätigt sich wieder die Säureregel.



2-Alkoxy-4-amino-chinolin
lokanästhetisch unwirksam.

Da weder das 2-Aethoxy-4-amino-chinolin noch das 2-Butoxy-4-amino-chinolin lokalanästhetisch wirkten, verzichtete *Wojahn*⁶⁸ auf die Herstellung weiterer Derivate dieser Gruppe. Er nahm an, dass die basischen Derivate des 2-Alkoxy-4-amino-chinolins ebenfalls unwirksam seien.

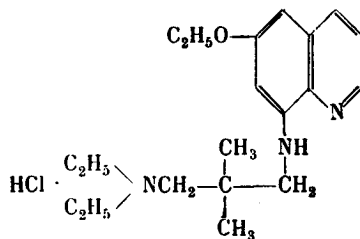
Die Herstellung des ersten synthetischen Antimalariamittels gelang im Jahre 1926, und zwar stellte *Schulemann*⁷² das 6-Methoxy-8-(4'-diäthylamino-1'-methyl-butyl)-amino-chinolin her, das kurze Zeit später unter dem Namen *Plasmochin* in den Handel gebracht wurde.



Plasmochin
lokanästhetisch wirksam.

⁷² *Schulemann*, Die Naturwissenschaften, 14, 1154 (1926).

Da das Plasmochin nebenbei noch lokalanästhetische Wirksamkeit besitzt, untersuchten *Bovet*⁶² und *Fourneau*⁷³ eine ganze Reihe verschiedener Derivate des Plasmochins. Vorerst untersuchten sie die lokalanästhetische Wirksamkeit von 6-Methoxy- und 6-Athoxy-Derivaten. Sie variierten bei diesen Verbindungen die Alkylkette zwischen den beiden Stickstoffatomen der Diäthylamino-alkyl-amino-Gruppe. Die grösste Wirksamkeit fanden sie bei einer stark verzweigten Kette mit 5 C-Atomen, nämlich beim 2,2-Dimethyl-propyl-Rest. In einer weiteren Untersuchungsreihe wurde die Aethergruppe vom Methoxy- bis zum Butoxy-Derivat verändert. Ueberraschenderweise zeigte hier die Athoxy-Verbindung die stärkste Wirkung, die bei den Verbindungen mit grösseren Aether-Resten wieder stark abfiel. Das dabei gefundene 6-Aethoxy-8-(Diäthylamino-2,2-dimethyl-propyl)-amino-chinolin zeigte sogar etwas stärkere Wirkung als das Percain. Es wurde von den beiden Forschern als „Produkt 665“ bezeichnet und einer weiteren pharmakologischen Untersuchung unterzogen.

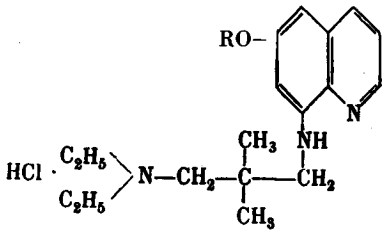


„Produkt 665“
lokanästhetisch wirksam.

⁷³ *Fourneau*, Ann. Inst. Pasteur, 46, 514 (1931).

Tabelle 12

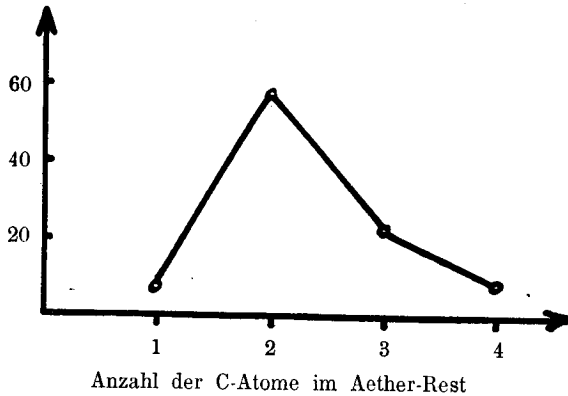
Lokalanästhetische Wirksamkeiten der 6-Alkoxy-8-(diäthylamino-2,2-dimethyl-propyl)-amino-chinolin-Hydrochloride

	
R	Anästhetischer Index Kokain = 1
Percain	53,0
CH ₃ —	8,1
C ₂ H ₅ —	58,0
n—C ₃ H ₇ —	22,0
n—C ₄ H ₉ —	7,6

Die anästhetische Wirksamkeit wurde nach der Methode von *Regnier*⁷⁴ bestimmt, wobei die Wirksamkeit des Kokains als 1 angenommen wurde.

Relative Wirkung
Kokain = 1

Tabelle 12a



⁷⁴ *Regnier*, Compt. Rend. Ac. Sc. 177, 558 (1923).

Interessant ist besonders die Tatsache, dass die beiden, in ihren homologen Reihen am stärksten wirksamen Verbindungen, das Percain und das Produkt 665 gleichviele C-Atome, nämlich 20, in ihrer Bruttoformel besitzen. Das Produkt 665 zeigte bei der weiteren pharmakologischen Untersuchung durch *Bovet*⁶² eine geringere Toxizität als das Percain. Nach *Laubender*⁷⁵ beobachtet man für das Percain beim Uebergang vom Kaninchen zu einem höheren Tier (z. B. Hund) eine immer grössere Verträglichkeit. Dasselbe wurde auch beim Produkt 665 beobachtet, während es beim Kokain genau umgekehrt geht. *Bovet* hat die Toxizitäten des Produktes 665 und des Percains bei verschiedenen Tieren untersucht. Die von verschiedenen Autoren gefundenen Werte für die Toxizitäten einiger gebräuchlicher Lokalanästhetica sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt und geben einen sehr interessanten Ueberblick über die Toxizitäts-Verhältnisse dieser Präparate.

Tabelle 13
Vergleich der Toxizitäten einiger Lokalanästhetica

Versuchstiere	Produkt 665	Kokain	Percain	Novocain
Maus , subkutan, per 20 g Körpergewicht	0,002—0,0025	0,0018 ⁷⁶	—	0,017 ⁷⁶
Kaninchen , intravenös, per kg Körpergewicht	0,004—0,005	0,0075 ⁷⁷	0,002—0,004 ⁷⁷	0,040 ⁷⁶
Kaninchen , subkutan, per kg Körpergewicht	0,015—0,018	0,0030 ⁷⁸	0,005—0,006 ⁷⁷	0,400 ⁸⁰
Hund , subkutan, per kg Körpergewicht	0,020—0,025	0,0030 ⁷⁹	0,020 ⁸¹	—

Die Mengen sind in g Lokalanästheticum pro g oder kg Körpergewicht angegeben. Wenn 2 Zahlen in einer Kolonne stehen, so bedeutet die

⁷⁵ *Laubender*, *Klin. Wschr.* **8**, 1438 (1929).

⁷⁶ *Rothlin*, *Arch. exptl. Path. Pharm.* **144**, 197 (1929).

⁷⁷ *Laubender*, *Klin. Wschr.* **8**; 1438 (1929); **9**, 968 (1930).

⁷⁸ *Roth*, *Hygien. Bull.* **109**, 35 (1916).

⁷⁹ *Abderhalden*, *Handb. der biol. Arbeitsmethoden*, *Flury*, **Abt. IV**, Teil 7, 1289 (1939).

⁸⁰ *Biberfeld*, *Med. Klin.* **48**, 1218 (1905).

⁸¹ *Bond und Bloom*, *J. Lab. clin. Med.* **16**, 447 (1931).

erste Zahl die tolerierte Menge, die zweite die tödliche Dosis. Die im Index stehenden Zahlen bezeichnen die Literaturstellen, denen die Zahlenwerte entnommen wurden. Die Werte des Produktes 665 wurden von *Bovet*⁶² gefunden.

In neuester Zeit sind sehr viele verschiedenartig substituierte Alkoxy-amino-chinolin-Derivate hergestellt worden, die aber alle nur auf ihre Antimalaria-Wirkung untersucht wurden. Unter diesen Arbeiten interessiert uns besonders die theoretische Untersuchung der Dipolmomente von substituierten Amino-chinolinen verschiedener Stellungen durch *Schönhöfer*.⁸² Er fand, dass neben den substituierten 8-Amino-chinolinen, besonders auch die Derivate des 4-Amino-chinolins ausgeprägte Dipolmomente besitzen und zudem auch pharmakologische Wirkungen besitzen. Mit Hilfe der Dipolmomente konnte er feststellen, dass bei diesen beiden Verbindungstypen besonders leicht ein chinoides System gebildet wird. *Arendonck* und *Shoule*⁸³, *Rubstor*⁸⁴ und *Ramsey*⁸⁵ haben eine ganze Reihe von Alkoxy-amino-chinolin-Derivaten beschrieben, bei denen die substituierte Aminogruppe in der 4-Stellung sitzt. Alle diese Verbindungen zeigten gute Antimalaria-Wirkung, wurden aber nicht auf ihre lokalanästhetische Aktivität untersucht.

*Irvin*⁸⁶ und Mitarbeiter haben die Dissoziationskonstanten von verschiedenartig substituierten 4-Amino-chinolin-Derivaten auf potentiometrischem Wege bestimmt. Sie kamen zum Schluss, dass das erste Proton wahrscheinlich vom Kern-Stickstoff aufgenommen wird. Das dabei entstehende monopolare Kation stellt ein Resonanz-Gemisch dar, das sowohl die chinoide als auch die Kékulé-sche Form enthält. Spektrometrische und fluorometrische Messungen zeigten, dass das zweite Proton mit dem heterozyclischen System in reversible Verbindung tritt, wobei es an der Aminogruppe angelagert wird. Der Einfluss verschiedener Substituenten am Chinolinkern auf das chinoide System ist je nach der Art und der Stellung verschieden. Auf diese Weise lässt sich der starke Einfluss, den die Grösse der Alkoxy-Gruppen auf die pharmakologische Wirksamkeit ausübt, erklären.

⁸² *Schönhöfer*, Z. Physiol. Chemie, **274**, 1 (1942).

⁸³ *Arendonck* und *Schoule*, J. Am. Chem. Soc. **66**, 1284 (1944).

⁸⁴ *Rubstor*, J. Gen. Chem. (USSR) **16**, 1873 (1946); ref. in Chem. Abstr. **1947**, 6254.

⁸⁵ *Ramsey*, J. Am. Chem. Soc. **69**, 67 (1947).

⁸⁶ *Irvin* et al. J. Am. Chem. Soc. **69**, 1091 (1947).

4. Tuberkulostatische Wirksamkeit heterocyclischer Verbindungen.

Bis heute konnte noch kein befriedigendes synthetisches Arzneimittel zur Heilung der Tuberkulose gefunden werden. Da diese Krankheit sehr verbreitet ist, wird seit Jahren eifrig nach Mitteln gesucht, die die Tuberkelbakterien abtöten und in ihrem Wachstum hemmen können. Die Tuberkelbakterien gehören zusammen mit den Leprabakterien zu den säurefesten Arten. Da sie durch eine dünne Wachshülle geschützt sind, können sie durch chemische Mittel nur sehr schwer beeinflusst werden.

Ein aus Mikroorganismen gewonnenes Antibiotikum, das Streptomycin⁸⁷ zeigte bis heute die günstigsten Resultate, denn es kann nicht nur das Tuberkelwachstum in vitro hemmen, sondern zeigt auch im klinischen Versuch gute Heilwirkungen. Seine grosse Giftwirkung und seine kostspielige Gewinnung gebieten aber, bessere und synthetisch herstellbare Verbindungen zu suchen.

Die Hemmung des Wachstums von Tuberkelbazillen wird als tuberkulostatische Wirksamkeit bezeichnet. Als Vergleichs-Mass zur Messung ihrer Wirkungs-Stärke dient die Salizilat-Zahl S.Z.⁸⁸ Sie wird in vitro gemessen und ist folgendermassen definiert: eine Konzentration von $2 \cdot 10^{-4}$ Mol/Liter einer Natriumsalizilat-Lösung erzeugt eine totale Hemmung des Tuberkelwachstums in vitro. Diese Grenzkonzentration der Hemmung wurde willkürlich als 1 bezeichnet. Aus den Grenzkonzentrationen der untersuchten Präparate kann man so die Salizilat-Zahl berechnen. Da hier die Zusammenhänge zwischen chemischer Konstitution und Wirkung noch unbekannt sind, ist man auf die Prüfung einer grossen Zahl von Verbindungen angewiesen. Nur wenige der bis heute untersuchten Mittel zeigten sowohl in vitro als auch in vivo eine befriedigende Wirkung. Die p-Amino-salizylsäure (P.A.S.)⁸⁹ mit der S.Z. von 80 und einige Derivate des p,p'-Diamino-diphenyl-sulfons⁹⁰ werden bereits klinisch verwen-

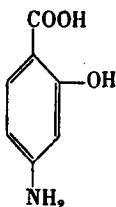
⁸⁷ Waksman, Sahatz und Bugie, Proc. Soc. Biols Med. 55, 66, (1944).

⁸⁸ Bloch, Lehr und Erlenmeyer, Helv. Chim. Acta, 28, 1406 (1945).

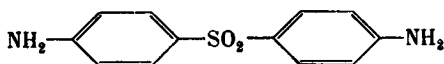
⁸⁹ Lehmann, Lancet, 250, 1516, (1946); Erlenmeyer, Helv. Chim. Acta, 31, 988 (1948).

⁹⁰ Smith, J. Pharmacol. 74, 163 (1942); Hinshaw Schw. Med. Wschr. 72, 652 (1942).

det, doch sind ihre Erfolge noch sehr fraglich. In Kombination mit dem Streptomycin konnten dagegen bessere Resultate erzielt werden.



p-Amino-salizylsäure



p,p'-Diamino-diphenyl-sulfon

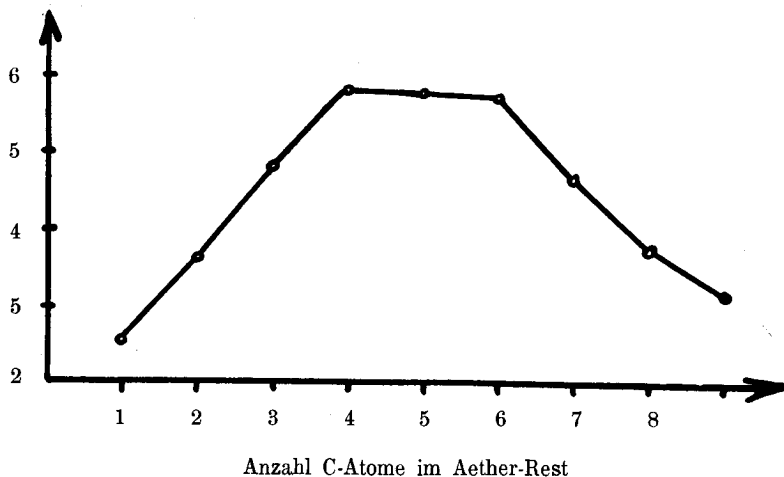
Feinstone und Friedmann⁹¹ beobachteten eine starke Abhängigkeit der tuberkulostatischen Wirksamkeit des 2-Alkoxy-5-amino-pyridins von der Grösse des Aether-Restes. Sie konnten ganz ähnliche Erscheinungen wie bei den heterocyclischen Lokalanästhetica beobachten. Die Wirkung stieg von Methoxy- bis zum Butyloxy-Derivat sehr stark an, um dann bei der weiteren Vergrößerung des Aether-Restes wieder abzusinken.

Tabelle 14
Tuberkulostatische Wirksamkeiten
der 2-Alkoxy-5-amino-pyridin-Hydrochloride

Substanz R	Mol- Gewicht	Grenzkonzentration der Wirkung		
		mg %	Mol pro Liter	neg. Log. der molaren Konz.
p-Amnio-salizylsäure	153	0,0510	$3,98 \cdot 10^{-6} = 10^{-5,40}$	5,40
CH ₃ —	124	32	$2,6 \cdot 10^{-3} = 10^{-2,59}$	2,59
C ₂ H ₅ —	138	4	$2,9 \cdot 10^{-4} = 10^{-3,54}$	3,54
n—C ₃ H ₇ —	152	0,25	$1,6 \cdot 10^{-5} = 10^{-4,80}$	4,80
n—C ₄ H ₉ —	166	0,031	$1,6 \cdot 10^{-6} = 10^{-5,80}$	5,80
n—C ₅ H ₁₁ —	180	0,031	$1,7 \cdot 10^{-6} = 10^{-5,77}$	5,77
n—C ₆ H ₁₃ —	194	0,031	$1,8 \cdot 10^{-6} = 10^{-5,75}$	5,75
n—C ₇ H ₁₅ —	208	0,5	$2,4 \cdot 10^{-5} = 10^{-4,62}$	4,62
n—C ₈ H ₁₇ —	222	7	$1,8 \cdot 10^{-4} = 10^{-3,75}$	3,75
n—C ₉ H ₁₉ —	236	16	$0,7 \cdot 10^{-3} = 10^{-3,16}$	3,16

⁹¹ Feinstone und Friedman, J. Am. Chem. Soc. 69, 1204 (1947).

Tabelle 14a

neg. Log. der
molaren Konz.

Die gleichen Forscher⁹² ersetzten dann den Pyridinring durch die Pyrimidin-, Benzol- und Naphthalin-Kerne. Die entstandenen Verbindungen waren aber alle schwächer wirksam, als das 2-n-Butyloxy-5-amino-pyridin-Hydrochlorid.

*Feinstone*⁹³ untersuchte in einer weiteren Arbeit das Kondensationsprodukt von Formaldehyd und Natriumbisulfid mit dem 2-Butoxy-5-amino-pyridin. Diese Verbindung war gleich stark wirksam wie das 2-Butoxy-5-amino-pyridin selbst und wirkte schon in einer Verdünnung von 1:3 000 000 vollständig tuberkulostatisch. Diese Wirkung wurde auch durch Zusatz einiger Antagonisten wie p-Aminobenzoessäure, Serum, Blut und Peptone nicht aufgehoben.

Eine ganze Reihe weiterer heterocyclischer Verbindungen wurden auf ihre tuberkulostatische Wirksamkeit untersucht. Bei den von *Willstaedt*⁹⁴ hergestellten Derivaten des 2-Methyl-indols konnte *Saviotti*⁹⁵ Hemmwirkungen in Verdünnungen bis zu 1:16 000 feststellen.

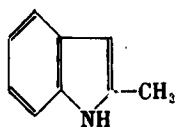
⁹² *Feinstone* und *Friedman*, J. Pharmacol. **89**, 153 (1947).

⁹³ *Feinstone*, Proc. Exptl. Biol. Med. **63**, 153 (1946).

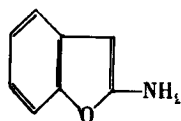
⁹⁴ *Willstaedt*, Svensk Kem. Tidskrift, **54**, 233 (1942); **57**, 254 (1945).

⁹⁵ *Saviotti*, Il Farmaco, **2**, 225 (1947).

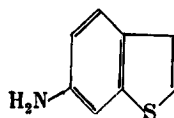
*Erlenmeyer, Bloch und Lehr*⁹⁶ fanden starke Hemmwirkungen in vitro beim 5-Amino-thionaphten und beim 5-Amino-hydrinden, die Salizilatzahlen von 60 beziehungsweise 70 aufwiesen. Später untersuchten die gleichen Autoren das 2-Amino- und das 5-Amino-cumaron, die ebenfalls starke Wirksamkeit aufwiesen.⁹⁷ Die chemische Aehnlichkeit dieser Stoffe ist aus den Formeln gut ersichtlich:



2-Methyl-indol
schwache Wirkung

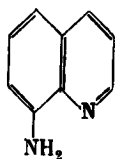


2-Amino-cumaron
S.Z. = 60

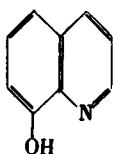


5-Amino-thionaphten
S.Z. = 80

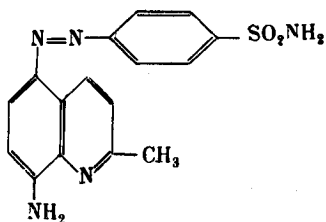
Erlenmeyer und seine Mitarbeiter⁹⁶ untersuchten auch Chinolin-Derivate. Das 8-Amino-chinolin und das 8-Hydroxy-chinolin⁹⁸ zeigten beide eine Salizilatzahl von 10. *Willstaedt* und *Borggrad*⁹⁹ fanden starke tuberkulostatische Wirkungen bei Amino-chinolin-Verbindungen, die mit Methylgruppen und p-Azo-phenyl-sulfonamid verschiedenartig substituiert wurden. Eine dieser Verbindungen sei als Beispiel erwähnt.



8-Amino-chinolin
S.Z. = 10



8-Hydroxy-chinolin
S.Z. = 10



p-(8-Amino-5-chinolyazo)-
benzolsulfonamid.

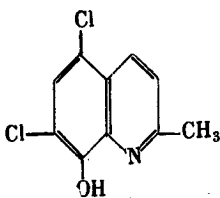
⁹⁶ *Erlenmeyer* et. al, *Helv. Chim. Acta*, **28**, 1406 (1945).

⁹⁷ *Erlenmeyer* et. al., *Helv. Chim. Acta*, **31**, 75 (1948).

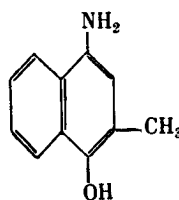
⁹⁸ *Erlenmeyer* et. al., *Helv. Chim. Acta*, **31**, 1975 (1948).

⁹⁹ *Willstaedt* und *Borggrad*, *Svensk Kem. Tidskrift*, **57**, 254 (1945).

Hirsch und *Dosdogru*¹⁰⁰ haben die bakteriostatische Wirkung von Sterosan mit derjenigen des Streptomycins verglichen und eine sehr gute Wirkung festgestellt. Es vermag in einer Konzentration von 0.57 γ /com das Wachstum von Mikroorganismen zu unterbrechen und wirkt zudem noch bakterizid, das heisst bakterientötend. Vom sterischen Standpunkt aus ist noch ein Naphthalin-Derivat interessant, das eine starke anitbiotische Wirkung gegen säurefeste Bakterien ausübt. Es ist das 4-Amino-2-methyl-1-naphthol-Hydrochlorid, das Amino-Derivat des synthetischen Vitamins K¹⁰¹ (Synkavit). Die Wirkung bei dieser Verbindung beruht auf einem Zwischenprodukt durch Luftoxydation, die bei der Lösung in Wasser sofort entsteht. Völlig mit Luft oxydierte oder völlig von Luft abgeschlossene Lösungen wirken nicht aktiv. Das Vitamin K, 2-Methyl-1,4-naphthochinon zeigt nur ganz schwache Wirkung. Daraus kann geschlossen werden, dass für die tuberkulostatische Wirksamkeit eine Aminogruppe verantwortlich ist.



Sterosan



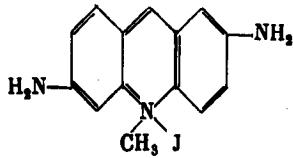
2-Methyl-4-amino-1-naphthol

Die Japaner *Heiki* und *Miura*¹⁰² berichten über ein Acridin-Derivat, das bereits gute klinische Erfolge erzielt haben soll. Das 2-6-Diamino-10-methylacridin-jodid wurde bei schwer heilbaren Fisteln und Wunden, besonders aber bei operativen Eingriffen, verwendet. Die Wirkung beruht auf der Anregung der Granulation der kranken Gewebe und auf der Hemmung des Tuberkelwachstums. Das Mittel wirkte nur als Base, nicht aber als Salze und ist nur für lokale Behandlung geeignet.

¹⁰⁰ *Hirsch* und *Dosgrogu*, (Türkei) Arch. Biochem. **14**, 213 (1947).

¹⁰¹ *Schwartzman*, Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med. **67**, 376 (1948).

¹⁰² *Heiki* und *Miura*, Japan.Z.Tbc. **87**, 181 (1941); ref. in Schw. Med. Wschr. **72**, 722 (1942).



2,6-Diamino-10-methylacridin-jodid.

Auf Grund der oben besprochenen Literatur-Angaben konnte angenommen werden, dass die Zwischenprodukte dieser Arbeit, die 2-Alkoxy-4-amino-chinolin-Hydrochloride eine tuberkulostatische Wirksamkeit besitzen würden. Eine homologe Reihe dieser Verbindung sollte daher auf diese Wirkung geprüft werden, um wie bei den 2-Alkoxy-5-amino-pyridinen den Einfluss der Alkoxy-Gruppe auf die tuberkulostatische Wirksamkeit zu erforschen.

5. Problemstellung und Arbeitsplan.

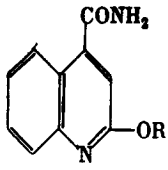
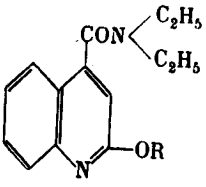
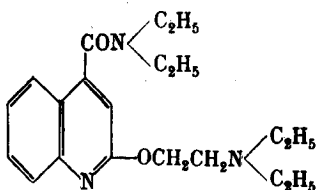
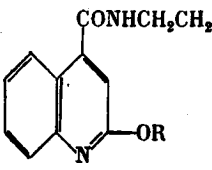
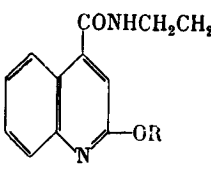
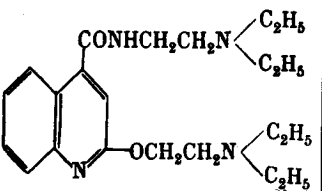
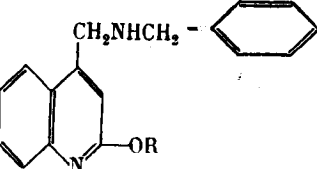

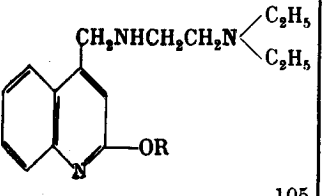
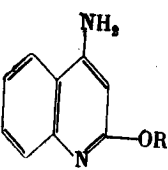
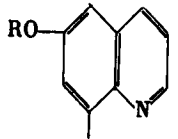
Unter den Chinolin-Derivaten befinden sich die stärksten bis heute entdeckten Lokalanästhetica. Schon sehr kleine Konzentrationen von wenigen Promille dieser Präparate bewirken eine starke lokalanästhetische Wirkung. Auch in bezug auf die Anästhesie-Dauer übertreffen sie die Lokalanästhetica der andern Stoffklassen. Die starken toxischen Nebenwirkungen haben aber dazu geführt, dass bis heute nur ein einziges Chinolin-Derivat, das Percain, in den Arzneischatz eingeführt worden ist. Infolge seiner Toxizität wird das Percain mehrheitlich nur zur Schleimhaut- und Oberflächen-Anästhesie verwendet, während in der Chirurgie zur Leitungs-Anästhesie das weniger giftige und ungefährliche Novocain zur Anwendung kommt. Da das Novocain erst in zehnfach stärkeren Konzentrationen wirksam ist als das Percain, muss der menschliche Organismus eine grössere Substanzmenge entgiften und ausscheiden.

Es stellt sich also für den Chemiker die wichtige Aufgabe, neue und weniger giftige Chinolin-Derivate mit gleicher oder wenn möglich erhöhter Wirksamkeit wie das Percain herzustellen. Ueber die Zusammenhänge zwischen chemischer Konstitution und pharmakologischer Wirkung bestehen nur wenige empirische Regeln von begrenzter Gültigkeit. Die Zusammenhänge zwischen chemischer Konstitution und Toxizität sind dagegen noch weit weniger erforscht. Bei der Suche nach neuen Verbindungen mit den gewünschten Eigenschaften sind wir daher auf die Kenntnis eines grossen Stoffgebietes angewiesen und müssen uns auf empirische Analogie-Schlüsse verlassen.

Um einen Ueberblick zu erhalten, sind die wichtigsten bis heute bearbeiteten Chinolin-Derivate, nach ihrer Wirkung geordnet, in der folgenden Tabelle 15 zusammengestellt. Dabei wurden die Verbindungen nach einem Vorschlag von *Wojahn* nach ihrer Basizität in drei Gruppen eingeteilt, wobei angenommen wurde, dass die lokalanästhetisch wirksamen Derivate eine optimale Basizität besitzen. Die unwirksamen Verbindungen wurden dagegen je nach ihrer chemischen Konstitution in Gruppen von zu starker oder zu schwacher Basizität eingeteilt.

Tabelle 15

Einteilung der Chinolin-Lokalanästhetica nach ihrer Wirkung und Basizität

Lokalanästhetisch unwirksam zu schwache Basizität	Lokalanästhetisch wirksam Optimale Basizität	Lokalanästhetisch unwirksam zu starke Basizität
 <p>2-Alkoxy-chinolin-4-carbonsäureamid 103</p>	 <p>2-Alkoxy-chinolin-4-carbonsäure-diäthylamid 103</p>	 <p>2-Diäthylaminoäthoxy-chinolin-4-carbonsäure-diäthylamid 104</p>
 <p>2-Alkoxy-chinolin-4-carbonsäure-acetyl-aminoäthylamid 105</p>	 <p>Percain 2-Alkoxy-chinolin-4-carbonsäure-diäthyl-aminoäthylamid 104</p>	 <p>2-Diäthylaminoäthoxy-chinolin-4-carbonsäure-diäthylaminoäthylamid 106</p>
 <p>2-Alkoxy-4-(benzyl)-amino-methyl-chinolin 105</p>	 <p>2-Alkoxy-4-amino-methyl-chinolin 105</p>	 <p>2-Alkoxy-4-(Diäthylaminoäthyl)-aminomethyl-chinolin 105</p>
 <p>2-Alkoxy-4-amino-chinolin 105 108</p>	<p>Plasmochin gruppe</p>  <p>6-Alkoxy-8-(Diäthylaminoäthyl)-aminochinolin 107</p>	

103 **Wojahn**, Arch. Pharm. 274, 83 (1936).

104 **Miescher**, Helv. Chim. Acta 15, 163 (1932).

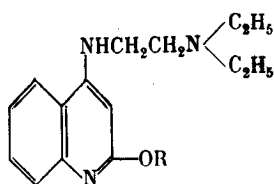
105 **Wojahn**, Arch. Pharm. 274, 89 (1936).

106 **Schwyzler**, Diss. ETH, S. 101 (1946); Engl. Pat. Nr. 294 118 (Ciba).

107 **Bovet**, Arch. Int. Pharmacodyn. 41, 103 (1931).

108 Eigene Versuche, siehe Experimenteller Teil.

Die von *Wojahn*¹⁰⁵ als lokalanästhetisch unwirksam bezeichneten 2-Alkoxy-4-amino-chinoline wurden als Ausgangsprodukte für diese Arbeit gewählt. Die günstigen Ergebnisse, die *Bovet*¹⁰⁷ bei den relativ ungiftigen Plasmochin-Derivaten mit dem Grundgerüst des 6-Alkoxy-8-amino-chinolins gefunden hatte, lassen auch bei den in dieser Arbeit in Aussicht genommenen 2-Alkoxy-4-(diäthylaminoäthyl)-amino-chinolinen gute Wirksamkeit und geringere Toxizität erwarten. Diese Verbindung wurde als erste hergestellt und zur Erforschung des Zusammenhanges von Konstitution und Wirksamkeit wurde die Aethergruppe mehrfach verändert.

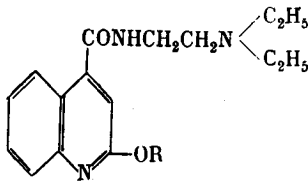


Gruppe 1: 2-Alkoxy-4-(diäthylaminoäthyl)-amino-chinolin

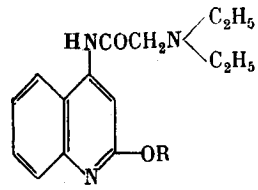
Diese Verbindungen unterscheiden sich von denjenigen der Percain-Gruppe nur dadurch, dass die C=O Gruppe zwischen dem Chinolin-Kern und der Diäthylaminoäthylamin-Gruppe fehlt. Es wird nun interessant sein, zu erfahren, welchen Einfluss diese C=O Gruppe auf die Toxizität ausübt.

Da auch die Stellung dieser C=O Gruppe in der Säureamidbrücke einen Einfluss auf die Wirksamkeit und auf die Toxizität ausüben wird, wurde die Säureamid-Brücke des Percainmoleküls umgekehrt. Bei dieser Gruppe von Stoffen konnten zudem die günstigen Ergebnisse des Schweden *Löfgren*¹⁰⁹ verwertet und bei den 2-Alkoxy-4-amino-chinolin-Derivaten nachgeprüft werden. *Löfgren* hatte nämlich das gut wirksame und nur schwach toxische Diäthylamino-acetyl-xylylidid unter dem Namen Xylocain in den Handel gebracht. Es kann daher erwartet werden, dass auch die 2-Alkoxy-4-(diäthylaminoacetyl)-amino-chinoline weniger toxisch sind als das Percain. Auch hier wurde wie bei der Gruppe 1 die Alkoxy-Gruppe mehrfach verändert.

¹⁰⁹ *Löfgren*, Svensk Kem. Tidskrift 49, 163 (1937).

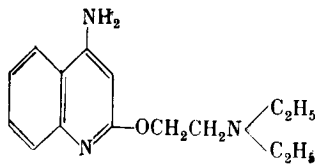


Percain-Gruppe



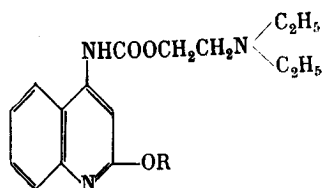
Gruppe 2: 2-Alkoxy-4-(diäthylamino-
acetyl)-amino-chinolin.

Durch Verätherung des unwirksamen 2-Hydroxy-4-amino-chinolins mit dem basischen Diäthylaminoäthanol war zu erwarten, dass die Basizität des 2-Alkoxy-4-amino-chinolins gesteigert werden kann, um in den Bereich der optimalen Basizität zu gelangen. Die geringe Toxizität des Novocains wird der freien Aminogruppe zugeschrieben, die in p-Stellung am Benzolkern sitzt. Da auch bei dem 2-Diäthylamino-äthoxy-4-amino-chinolin eine freie Aminogruppe vorhanden ist, kann hier ebenfalls eine geringe Toxizität erwartet werden.



Gruppe 3: 2-Diäthylaminoäthoxy-4-amino-chinolin.

Die Urethan-Derivate sind leicht zersetzliche Verbindungen und können daher im menschlichen Organismus leicht gespalten werden. Aus diesem Grunde nimmt man allgemein an, dass die Urethan-Derivate weniger toxisch wirken. Dies ist aber nur dann der Fall, wenn die Summe der Toxizitäten beider Spaltprodukte kleiner ist als die Toxizität der ursprünglichen Substanz. Es war von grossem Interesse, die Säureamid-Gruppe des Percains durch eine Urethan-Gruppe zu ersetzen.



Gruppe 4: 2-Alkoxy-chinolin-4-carbaminsäure-diäthylaminoäthyl-ester.

Auf Grund der oben besprochenen Problemstellungen wurde folgender Arbeitsplan aufgestellt:

a.) Für die Gruppen 1—3:

1. Herstellung der 2-Oxy-chinolin-4-carbonsäure
2. Herstellung des 2-Chlor-chinolin-4-carbonsäure-chlorids
3. Herstellung des 2-Chlor-chinolin-4-carbonsäure-amids
4. Herstellung des 2-Chlor-4-amino-chinolins
5. Herstellung des 2-Alkoxy-4-amino-chinolins
6. Herstellung des Diäthylaminoäthylchlorids
7. Herstellung der 2-Alkoxy-4-(diäthylaminoäthyl)-amino-chinoline
8. Herstellung der 2-Alkoxy-4-(chloracetyl)-amino-chinoline
9. Herstellung der 2-Alkoxy-4-(diäthylamino-acetyl)-amino-chinoline
10. Herstellung des 2-Diäthylaminoäthoxy-4-amino-chinolins
11. Herstellung der Hydrochloride der Endprodukte.

b.) Für die Gruppe 4:

1. Herstellung der 2-Oxy-chinolin-4-carbonsäure
2. Herstellung der 2-Chlor-chinolin-4-carbonsäure
3. Herstellung der 2-Alkoxy-chinolin-4-carbonsäure
4. Herstellung des 2-Alkoxy-chinolin-4-carbonsäure-butyl-esters
5. Herstellung des 2-Alkoxy-chinolin-4-carbonsäure-hydrazids
6. Herstellung des 2-Alkoxy-chinolin-4-carbonsäure-azids
7. Herstellung des 2-Alkoxy-chinolin-4-carbaminsäure-diäthylaminoäthyl-esters (Urethane)
8. Herstellung des Chlorhydrats der Endprodukte.

Die Synthese der 2-Oxy-chinolin-4-carbonsäure (III)* kann am einfachsten durch Acetylierung von Isatin (I) und nachfolgender Ring-

* Die römischen Ziffern beziehen sich auf das Reaktions-Schema.

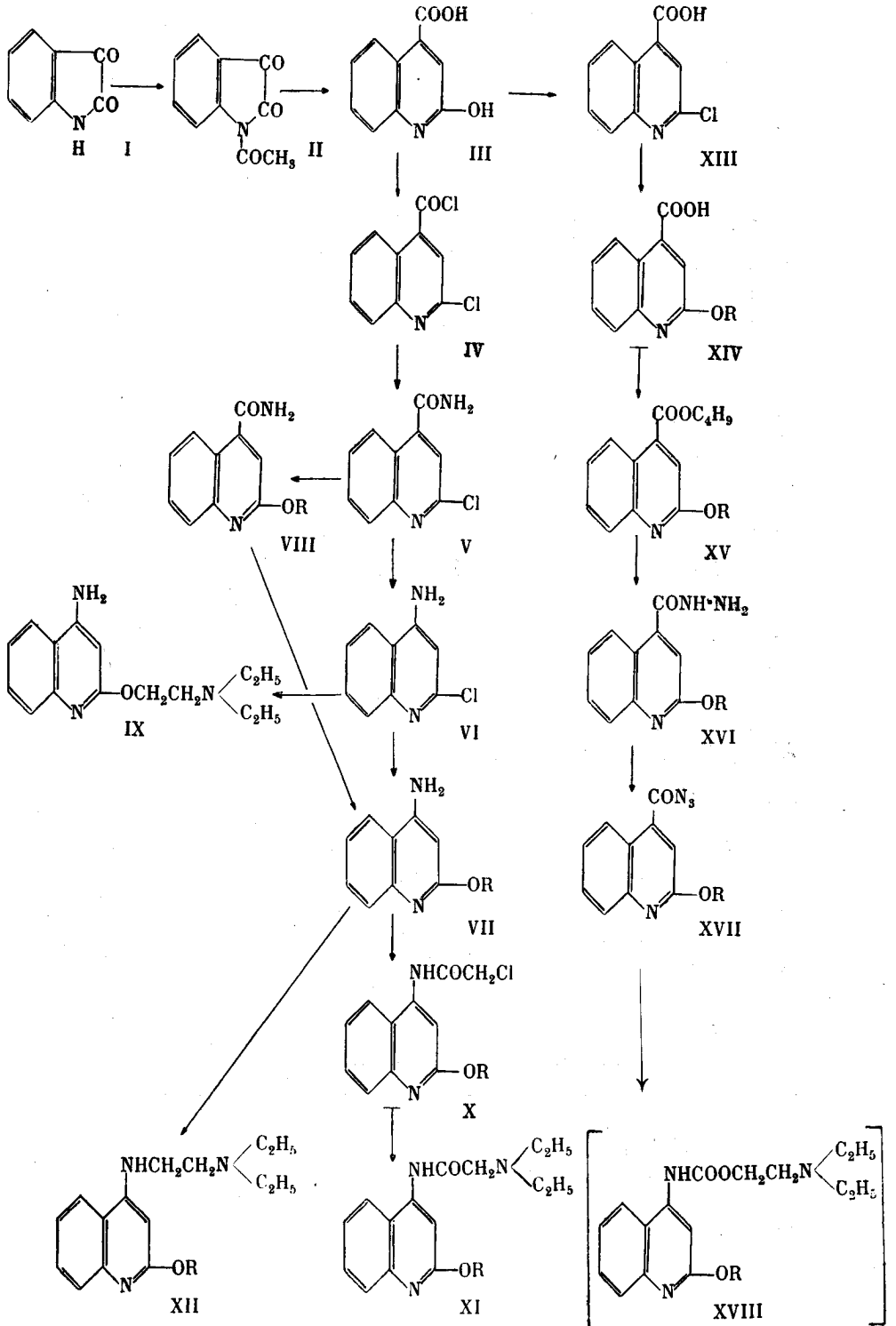
erweiterung des N-Acetyl-isatins (II) erfolgen. Aus dem 2-Chlor-chinolin-4-carbonsäure-chlorid (IV) ist das 2-Chlor-chinolin-4-carbonsäure-amid (V) gut zugänglich. Dieses wird dem *Hoffmann* schen Abbau unterworfen und ergibt das 2-Chlor-4-amino-chinolin (VI). Durch Verätherung entsteht aus VI das 2-Alkoxy-4-amino-chinolin (VII). *Wojahn*¹⁰⁵ beschritt einen andern Weg, denn er verätherte zuerst das 2-Chlor-chinolin-4-carbonsäure-amid (V) und führte das so gebildete 2-Alkoxy-chinolin-4-carbonsäure-amid (VIII) durch *Hoffmann* schen Abbau in das 2-Alkoxy-4-amino-chinolin (VII) über. Die von uns gewählte Methode ergab bedeutend bessere Ausbeuten.

Durch Verätherung des 2-Chlor-4-amino-chinolins (VI) mit Natrium-diäthylamino-äthylat kann das 2-Diäthylaminoäthoxy-4-amino-chinolin (IX) erhalten werden, das Endprodukt der Gruppe 3.

Bei der Acetylierung des 2-Alkoxy-4-amino-chinolins (VII) mit Chloracetylchlorid wurde das 2-Alkoxy-4-(chloracetyl)-amino-chinolin (X) gebildet, das dann mit Diäthylamin in das Endprodukt der Gruppe 2, das 2-Alkoxy-4-(diäthylaminoacetyl)-amino-chinolin übergeführt wurde (XI). Wird das 2-Alkoxy-4-amino-chinolin (VII) mit Diäthylaminoäthylchlorid in Reaktion gebracht, dann erhält man das 2-Alkoxy-4-(diäthylaminoäthyl)-amino-chinolin (XII), das Endprodukt der Gruppe 1.

Für die Synthese der Urethan-Derivate muss ein völlig anderer Weg gewählt werden. Aus der 2-Oxy-chinolin-4-carbonsäure (III) wird vorerst die 2-Chlor-chinolin-4-carbonsäure hergestellt (XIII), die durch Verätherung die 2-Alkoxy-chinolin-4-carbonsäure bildet (XIV). Ueber den 2-Alkoxy-chinolin-4-carbonsäure-ester (XV) gelangt man zum 2-Alkoxy-chinolin-4-carbonsäure-hydrazid (XVI), das mit Hilfe von Natriumnitrit zum 2-Alkoxy-chinolin-4-carbonsäure-azid (XVII) diazotiert wird. Beim Kochen dieses Azids mit Diäthyl-aminoäthanol sollte es infolge der *Curtius* schen Umlagerung in den 2-Alkoxy-chinolin-carbaminsäure-(diäthylaminoäthyl)-ester (XVIII) übergehen.

Reaktionsschema



6. Synthese der 2-Alkoxy-4-amino-chinolin-Derivate.

a) 2-Alkoxy-4-amino-chinolin

Zur Herstellung des 2-Alkoxy-4-amino-chinolins sind verschiedene Verfahren möglich. Für die Einführung der Aminogruppe in den Pyridinring des Chinolins käme einmal das Verfahren von *Tschitschibabin*¹¹⁰ in Frage. Er konnte durch Einwirkung von Natriumamid auf Chinolinverbindungen eine Aminogruppe in die 2-Stellung, und wenn diese besetzt war, in der 4-Stellung einführen. Nach einem andern Verfahren der I. G. Farbenindustrie¹¹¹ wird das 2-Styryl-4-amino-chinolin durch Reduktion der 4-Hydrazinoverbindung erhalten. *Wojahn*¹⁰⁵ versuchte durch zwei weitere Verfahren zum Ziele zu kommen. Zuerst führte er das 2-Chlor-chinolin-4-carbonsäureamid durch *Hofmann* schen Abbau mit Bromlauge in das 2-Chlor-4-amino-chinolin über. Die Verätherung dieser Verbindung mit Natriumalkoholat-Lösung gelang ihm aber unter den verschiedensten Reaktionsbedingungen nur sehr unvollständig. So änderte er das Verfahren dadurch, dass das 2-Chlor-chinolin-4-carbonsäureamid schon vor dem *Hofmann* schen Abbau veräthert wurde. Das entstandene 2-Alkoxy-chinolin-4-carbonsäureamid führte er dann mit Hilfe des *Hofmann* schen Abbaus in das 2-Alkoxy-4-amino-chinolin über.

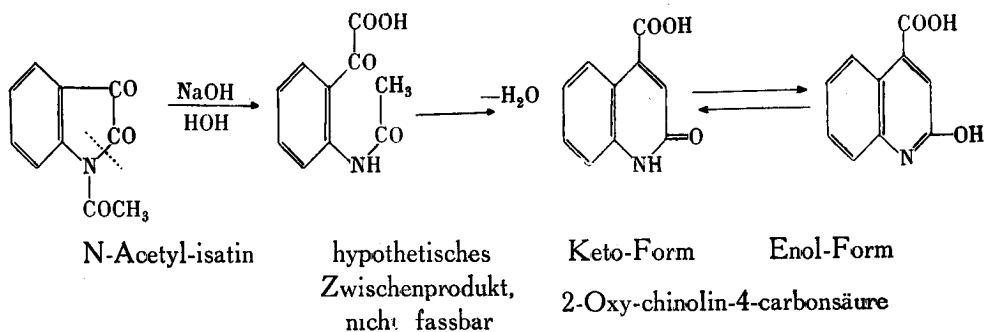
Bei der Nacharbeitung der letzten Methode konnten wir nur sehr unbefriedigende Ausbeuten erhalten. Besonders der *Hofmann* sche Abbau des 2-Alkoxy-chinolin-4-carbonsäureamids ergab trotz mehrfacher Veränderung der Reaktionsbedingungen nie mehr als 10—20% Ausbeute. Wir versuchten daher, den nach *Wojahn's* Angaben weit ungünstigeren ersten Weg durch Verbesserung der Reaktionsbedingungen gangbar zu machen. Es gelang vorerst die Ausbeute beim *Hofmann* schen Abbau des 2-Chlor-chinolin-4-carbonsäureamids auf 80% zu steigern. Die Verätherung des entstandenen 2-Chlor-4-amino-chinolins, die *Wojahn* nie richtig gelungen war, wurde im Druckrohr mit völlig wasserfreiem Natriumalkoholat bei erhöhter Temperatur versucht. Da die Ausbeute

¹¹⁰ *Tschitschibabin*, DRP. 374 281.

¹¹¹ I. G. Farbenindustrie, DRP. 440 008.

des Vorversuches über 70% der Theorie betrug, wurde dieselbe Reaktion mit 14 verschiedenen Alkoholen ausgeführt. Sie gelang in 13 Fällen mit Ausbeuten bis zu 87% der Theorie. Nur gerade beim Allylalkohol versagte dieser Weg vollkommen, wahrscheinlich infolge der reaktionsfähigen Doppelbindung dieses Alkohols. In diesem Falle musste der zweite Weg *Wojahn's* eingeschlagen werden, wobei der *Hofmann'sche* Abbau des 2-Allyloxy-chinolin-4-carbonsäureamids nur eine Ausbeute von 23% der Theorie ergab.

Um zum Ausgangsprodukt des *Hofmann'schen* Abbaus, dem 2-Chlor-chinolin-4-carbonsäureamid zu gelangen, wurde die Methode von *Camps*¹¹² verwendet. Danach wurde Isatin mit Acetanhydrid acetyliert und das gebildete reine N-Acetyl-isatin mit verdünnter Natronlauge gekocht. Der heterocyclische 5-Ring des Isatins wurde dabei geöffnet und zu einem heterocyclischen 6-Ring erweitert. Den Reaktionsmechanismus stellte sich *Camps* folgendermassen vor:

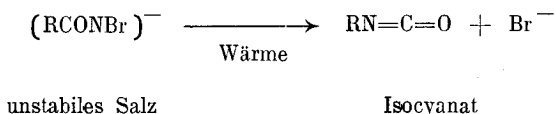


Beim Kochen des N-Acetyl-isatins mit verdünnter Natronlauge wurde ein Teil davon wieder verseift. Als Nebenprodukt wurde immer etwas Isatin gebildet. Die Extraktion des Isatins gelang mit Aceton, worin sich das Isatin im Gegensatz zur 2-Oxy-chinolin-4-carbonsäure gut löst. So konnten bis zu 10% des verwendeten Isatins zurückgewonnen werden, das von neuem zur Acetylierung verwendet werden konnte. Dadurch wurde die Ausbeute der obigen zwei Reaktionen wesentlich verbessert.

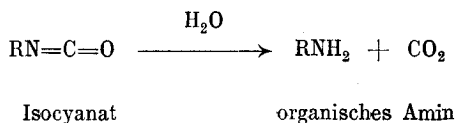
Durch Kochen der 2-Oxy-chinolin-4-carbonsäure mit Phosphor-pentachlorid unter Feuchtigkeits-Ausschluss wurde nach der Vorschrift von *Camps*¹¹² das 2-Chlor-chinolin-4-carbonsäure-chlorid erhalten. Das

¹¹² *Camps*, Arch. Pharm. 273, 687 (1899).

In trockenem Zustand würde dieses instabile Salz in der Wärme bei 70 bis 80° C sofort eine Umlagerung erleiden, indem der organische Rest vom Kohlenstoffatom zum Stickstoffatom wandern würde. Es bildet sich in diesem Falle ein Isocyanat und Natriumbromid.



Bei Gegenwart von Wasser und überschüssigem Alkylhydroxyd tritt die gleiche Umlagerung ein, wobei aber das entstehende Isocyanat sofort zu einem aromatischen Amin weiter hydrolysiert wird.



In Vorversuchen wollten wir vorerst das 2-Butoxy-chinolin-4-carbonsäure-amid durch den *Hofmann* schen Abbau in das entsprechende Amin überführen, erreichten aber nur Ausbeuten von knapp 10% der Theorie. Durch mehrfache Veränderung der Reaktionsbedingungen wurde daher versucht, das Verfahren zu verbessern. Beim Ersatz des Natriums durch das Kalium in den Alkali-hypobromit-Lösungen konnte die Ausbeute nur leicht verbessert werden. *Wallis* und *Lane*¹¹⁶, die eine grosse Zahl von verschiedenen Modifikationen beschreiben, beobachteten beim Ersatz des Broms durch Chlor im allgemeinen eine Verbesserung der Ausbeuten. Bei Verwendung von Natrium- oder Kaliumhypochlorit-Lauge konnten wir aber das gewünschte Amin nicht erhalten, sondern es entstanden immer undefinierbare Verharzungsprodukte.

Wie schon erwähnt, verliessen wir diesen Weg und unterwarfen das 2-Chlor-chinolin-4-carbonsäure-amid schon vor der Verätherung dem *Hofmann* schen Abbau. Die Erfahrungen, die beim Abbau des 2-

¹¹⁶ *Wallis* und *Lane*, *Organic Reactions*, New York (Wiley), Bd. III, 278 (1947).

Butoxy-chinolin-4-carbonsäure-amids gesammelt werden konnten, waren nun sehr wertvoll, denn die dort gefundenen günstigsten Reaktionsbedingungen wurden bei diesem Abbau verwertet. Um Verluste möglichst zu vermeiden, müssen die von *Wallis* und *Lane*¹¹⁶ beschriebenen Nebenreaktionen nach Möglichkeit vermieden werden. Die gefährlichste Nebenreaktion ist neben der Bildung von Aryl-acyl-harnstoffen, die Anlagerung von Brom an die Doppelbindungen des heterocyclischen Ring-systems. Diese Nebenreaktion kann weitgehend unterdrückt werden, wenn das gebildete Amin nach der Reaktion nicht allzu lange in der Hypobromit-Lauge verbleibt. Unser Säureamid löst sich aber nur sehr langsam in dieser Lauge auf. Statt bei tiefen Temperaturen, wurde versucht, das Säureamid bei 40° C unter kräftigem Rühren in der Kalium-hypobromit-Lauge aufzulösen. Das ungelöste Säureamid wurde nach kurzer Zeit abfiltriert und das klare Filtrat auf dem Wasserbad während 45 Minuten auf 90 bis 95° C erhitzt. *Wojahn*¹⁰⁵ hatte während einer Stunde auf 80 bis 90° C erhitzt. Da wir die Reaktions-temperatur etwas erhöht hatten, konnten wir dafür die Reaktionszeit verkürzen. Das ungelöste Säureamid wurde erneut mit einer frisch bereiteten Hypobromit-Lauge behandelt und vom Ungelösten abfiltriert. Das wiederum ungelöste Säureamid wurde nochmals mit der entsprechenden Menge Kaliumhypobromit-Lauge umgesetzt und die filtrierte Lösung zusammen mit der Lösung des zweiten Ansatzes während 45 Minuten auf 90 bis 95° C erhitzt. Das gebildete Amin schied sich dabei aus und muss nach Beendigung der Reaktion sofort abfiltriert werden. Zur Reinigung des rohen Amins, das aus den beiden Reaktions-Lösungen entstanden war, wurde es in kochender 2n-Salzsäure gelöst, Aktivkohle zugesetzt und heiss filtriert. Nach dem Erkalten wurde die rein weisse Base durch Zusatz von verdünntem Ammoniak ausgefällt. Diese Methode ergab Ausbeuten bis zu 85% der Theorie.

*Wojahn*¹⁰⁵ war es nie richtig gelungen, das 2-Chlor-4-amino-chinolin mit Natriumalkoholat bei gewöhnlichem Druck zu veräthern. Wie wir oben erwähnten, konnten wir die Ausbeute dieser Verätherung unter Anwendung von erhöhtem Druck im Druckrohr auf über 80% steigern.

b) Gruppe 1: 2-Alkoxy-4-(diäthylaminoäthyl)-
amino-chinolin

Die Alkylierung von Aminochinolinen mit einem basischen Dialkylaminoalkyl-Rest wurde durch zahlreiche Chemiker auf ganz verschiedene Art und Weise bearbeitet. Die dabei entstehenden Verbindungen sind als gut wirksame Antimalaria-Mittel von grossem Interesse. Die wichtigsten Methoden lassen sich folgendermassen zusammenfassen:

1.) Alkylierung von Alkoxy-amino-chinolin mit
Dialkylaminoalkyl-chlorid

Diese Methode geht in den meisten Fällen, die Ausbeuten liegen aber selten über 60%. Ursprüngliche Plasmochinsynthese.¹¹⁷

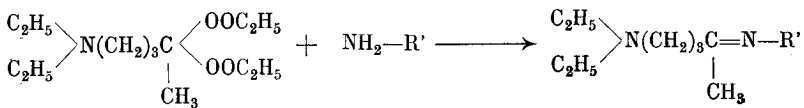


R = Alkyl

R' = Alkoxy-chinolin

2.) Kondensation eines Dialkylaminoalkyl-
acetals mit Amino-chinolinen.¹¹⁸

Hier soll die Ausbeute bedeutend besser sein. Diese Methode scheint besonders als neues Verfahren zur Synthese von Plasmochin von Bedeutung zu sein.



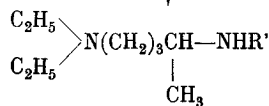
1-Diäthylamino-
pentan-4-acetal

Alkoxy-amino-
chinolin

Schiff'sche Base

↓
Reduktion

R' = 6-Methoxy-8-amino-
chinolin



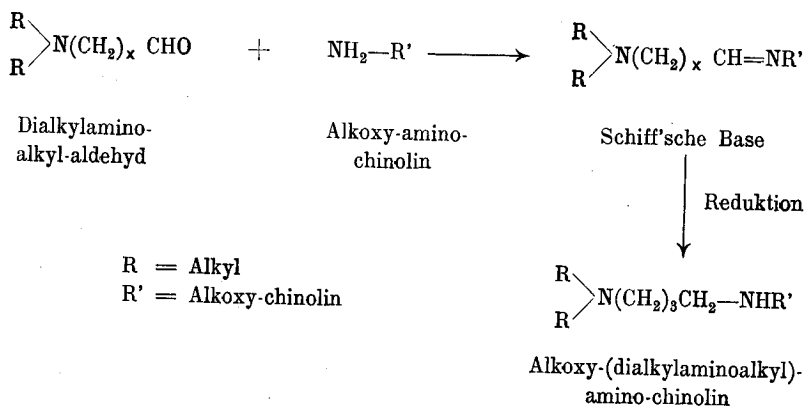
Plasmochin

¹¹⁷ I. G. Farbenindustrie, Schw. Pat. 123 059.

¹¹⁸ Ramsey, Baldwin und Tipson, J. Am. Chem. Soc. 69, 67 (1947).

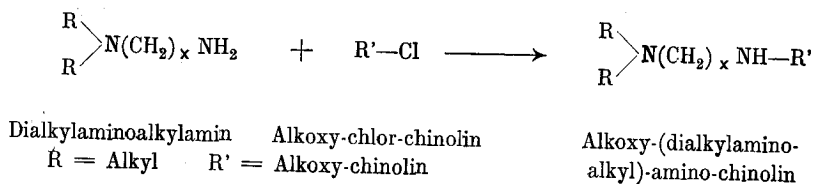
3.) Kondensation eines Dialkylaminoalkylaldehyds mit einem Amino-chinolin

Ramsey und Mitarbeiter haben nach diesem Verfahren eine Reihe interessanter Antimalaria-Mittel hergestellt.¹¹⁹



4.) Kondensation von Alkoxy-Chlor-chinolin mit Dialkylaminoalkylamin

Diese Methode soll nach *Arendonck* und *Shoule*¹²⁰ bessere Ausbeuten geben als das umgekehrte Verfahren 1.

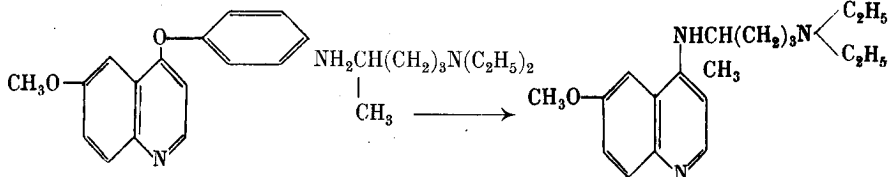


¹¹⁹ Ramsey, Baldwin, Tipson, J. Am. Chem. Soc. **69**, 67 (1947).

¹²⁰ Von Arendonck und Shoule, J. Am. Chem. Soc. **66**, 1284 (1944).

5.) Kondensation von Alkoxy-Phenoxy-chinolin mit Dialkylaminoalkylamin

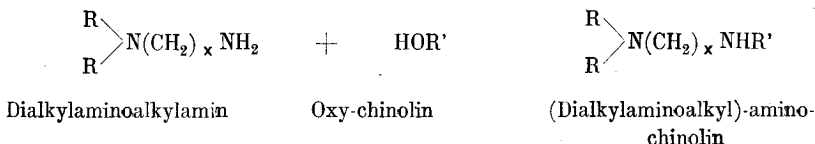
6-Methoxy-4-chlor-chinolin gibt mit Phenol leicht das 6-Methoxy-4-phenoxy-chinolin, das mit einem Ueberschuss von 1-Diäthylamino-4-amino-pentan in ein isomeres Plasmochinderivat übergeht.¹²¹



6-Methoxy-4-phenoxy-chinolin + 1-Diäthylamino-4-amino-pentan → Isomeres Plasmochin:
6-Methoxy-4-(diäthylamino-4'-methylbutyl)-amino-chinolin

6. Kondensation von Oxy-chinolinen mit Dialkylamino-alkylamin

Bei dieser Kondensation unter Druck und erhöhter Temperatur sollen nach einem Patent von *Curd*¹²² sehr gute Ausbeuten erzielt worden sein.

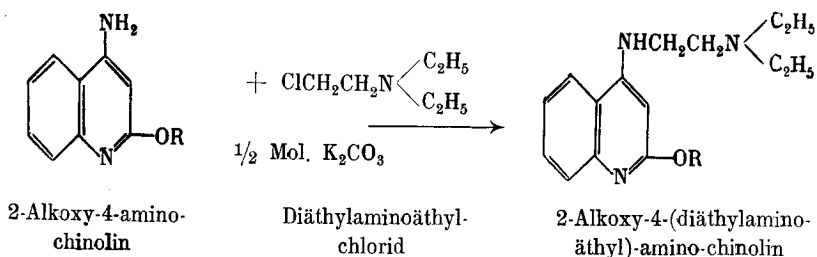


Aus dieser grossen Zahl von Verfahren wurde die 1. Methode gewählt, da sie ganz sicher zum Ziele führt. Sie wurde ursprünglich zur Synthese des Plasmochins verwendet. Die Kondensation des 2-Alkoxy-4-amino-chinolins mit Diäthylaminoäthylchlorid gelang aber nicht wie beim Plasmochin bei gewöhnlichem Druck und einer Temperatur von 120° C. Erst mit Hilfe von erhöhtem Druck und höherer Temperatur gelang die Reaktion. Die besten Ausbeuten wurden erhalten, wenn die Ausgangsprodukte in berechneten Mengen zusammen mit der erforderlichen Menge Pottasche als Kondensationsmittel in absolutem Benzol

¹²¹ *Rubtsor et al.*, J. Gen. Chem. (USSR) 16, 1873 (1946); ref. in Chem. Abstr.

¹²² *Curd*, Imp. Chem. Ind. Brit. Pat. 579 502.

gemischt wurden. Auf diese Weise wurden 10 verschiedene 2-Alkoxy-4-(diäthylaminoäthyl)amino-chinoline hergestellt. Die entstandenen Basen waren alle flüssig und mussten zwei- bis dreimal im Hochvakuum destilliert werden. Die Reaktion kann folgendermassen formuliert werden:



c) Gruppe 2: 2-Alkoxy-4-(diäthylamino-acetyl)-amino-chinoline

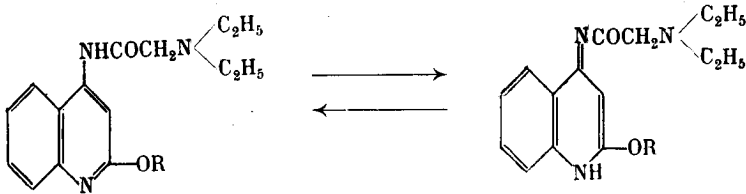
Der einfachste Weg führt über das 2-Alkoxy-4-(chlor-acetyl)-amino-chinolin, das mit Diäthylamin umgesetzt wird. *Löfgren* und *Erdtman*¹²³ haben diese Methode beim Xylocain und vielen andern Aminobenzol-Derivaten ausgearbeitet. Bei der Kupplung von Chloracetylchlorid mit Aminen ist die *Schotten-Baumann* schein Methode nicht befriedigend, denn das Amin müsste wasserlöslich sein und zudem müsste ein grosser Ueberschuss an Säurehalogenid verwendet werden. Bei dieser Methode wird nämlich Alkali zugesetzt, das einen grossen Teil des reaktionsfähigen Säurehalogenids bindet. Bei einer weiteren Methode braucht man kein Alkali, da seine Rolle vom Amin selbst übernommen wird. Dabei lässt man 1 Mol Säurehalogenid auf zwei Mole des Amins einwirken. Der Verlust von einem Mol Amin ist aber unvorteilhaft. *Jacobs* und *Heidelberger* empfehlen für diese Kondensation eine Pufferlösung von Essigsäure und Natriumacetat.¹²⁴ Die Amine sind aber oft nur schwer in dieser Puffermischung in Lösung zu bringen. *Löfgren* und *Erdtman*¹²³ haben diese Methode weiter verbessert. Bei Verwendung dieser Methode zur Kupplung von Chloracetylchlorid mit 2-Alkoxy-4-amino-chinolin hatten wir nur sehr geringe Ausbeuten. Die Konden-

¹²³ *Löfgren* und *Erdtman*, Svensk Kem. Tidskrift **49**, 163 (1937).

¹²⁴ *Jacobs* und *Heidelberger*, J. Am. Chem. Soc. **39**, 1439 (1917).

sation gelang hingegen sehr gut beim Kochen der berechneten Mengen des Chloracetylchlorids und desamins in absolutem Aceton. Als Kondensationsmittel wurde die erforderliche Menge wasserfreier Soda zugesetzt. Die Ausbeute konnte so auf über 80% der Theorie gesteigert werden. Bei der Aufarbeitung des Rohproduktes gelang es zudem, das nicht umgesetzte Amin wieder in reiner Form zurückzugewinnen.

Um die Endprodukte zu erhalten, mussten die entstandenen 2-Alkoxy-4-(chloracetyl)-amino-chinoline mit Diäthylamin umgesetzt werden, was durch mehrstündiges Kochen am Rückfluss gelang. Die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches muss möglichst neutral erfolgen. Die Säureamid-Brücke des 2-Alkoxy-4-(diäthylamino-acetyl)-amino-chinolins wird nämlich durch überschüssige verdünnte Säure leicht aufgespalten. Diese unerwartete Unbeständigkeit der Säureamid-Bindung lässt sich durch das Vorhandensein einer chinoiden Form des Chinolinringes erklären, wobei folgende 2 Formen nebeneinander vorkommen können:



Kékulé'sche Form

Chinoide Form (Chinolon-imid)

2-Alkoxy-4-(diäthylamino-acetyl)-amino-chinolin

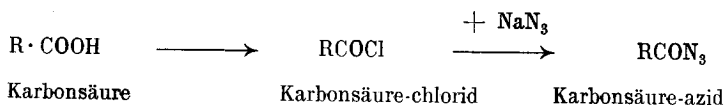
d.) Gruppe 3: 2-Diäthylaminoäthoxy-4-amino-chinolin.

Die Synthese dieser Verbindung bot keine Schwierigkeiten und wurde wie diejenige des 2-Alkoxy-4-amino-chinolins durchgeführt. 2-Chlor-4-amino-chinolin reagiert mit der berechneten Menge von Natriumdiäthylaminoäthylat im Bombenrohr unter erhöhtem Druck nur bei völligem Ausschluss von Wasser. Zur besseren Verteilung und Durchmischung der Reaktionspartner wurde noch etwas absolutes Benzol zugesetzt. Die Ausbeute konnte in mehreren Versuchen nicht über 30% gesteigert werden. Da die entstandene Verbindung auf der Zunge keine lokalanästhetische Wirkung erzeugte, wurden keine weiteren Derivate dieser Gruppe hergestellt.

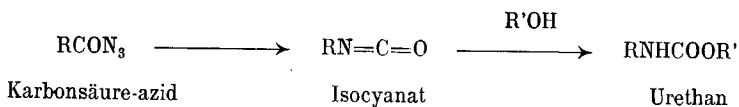
e) Gruppe 4: 2-Alkoxy-chinolin-4-carbaminsäure-(diäthylaminoäthyl)-Ester

Zur Herstellung der Carbaminsäure-Ester, den sogenannten Urethanen, sind ganz verschiedene Wege möglich. *Curtius*¹²⁵ gelang es, durch eine ähnliche Umlagerung wie beim *Hofmann* schen Abbau, Karbonsäuren in Amine überzuführen. Diese Methode ist unter dem Namen *Curtius* scher Abbau in die präparative Chemie eingegangen. Da *Curtius* im Gegensatz zu *Hofmann*¹¹³ unter Ausschluss von Wasser arbeitete, gelang es ihm, einige hypothetische Zwischenstufen des *Hofmann* schen Abbaus rein zu fassen. Er stellte auf verschiedene Arten das Säureazid her, das beim Erhitzen in wasserfreiem Benzol ein Isocyanat bildet, das rein gefasst werden konnte. Beim Zusatz von Alkoholen zu dieser Verbindung bildete sich das Urethan, während mit primären Aminen Harnstoff-Derivate entstanden. Das benötigte 2-Butoxy-chinolin-4-carbonsäure-azid kann auf verschiedene Arten hergestellt werden:

Eine Variante des *Curtius* schen Abbaus¹²⁶ geht vom Karbonsäure-chlorid aus, das mit Natriumazid in wasserfreiem Benzol das Säureazid bildet:



Beim Erhitzen des Karbonsäure-azids in siedendem Benzol erfolgt Umlagerung zum Isocyanat. Bei Anwesenheit eines Alkohols findet eine Anlagerung zum Urethan statt:



*Smith*¹²⁷ beschreibt eine ganze Reihe von Verbesserungen der Methode. Da das käufliche Natriumazid zu wenig reaktionsfähig ist, um mit den reaktionsträgen heterocyclischen Säurechloriden zu reagieren, muss es nach der Methode von *Nelles*¹²⁸ aktiviert werden. Eine weitere

¹²⁵ *Curtius*, Ber. 23, 3023 (1890); J. Prakt. Chem. 50, 275 (1894).

¹²⁶ *Nägeli* und *Stefanovitch*, Helv. Chim. Acta 11, 609 (1928).

¹²⁷ *Smith*, Organic Reactions, New York (Wiley), Bd. III, 373 (1947).

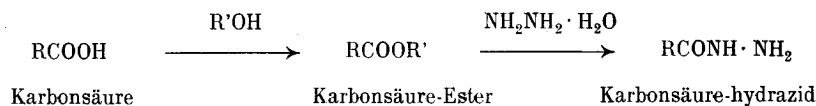
¹²⁸ *Nelles*, Ber. 65, 1345 (1932).

Möglichkeit besteht in der Verwendung von frisch hergestelltem und aktivem Natriumazid nach *Thiele*.¹²⁹

Neben diesen wasserfreien Verfahren besteht noch eine Methode mit wässrigem Natrium-azid nach *Lindemann*¹³⁰, das besonders für reaktionsträge Säurechloride verwendet wird.

Das 2-Butoxy-chinolin-4-carbonsäure-chlorid konnte weder nach der Methode von *Nelles*¹²⁸ noch nach derjenigen von *Thiele*¹²⁹ in das Säure-azid umgewandelt werden. Auch die Methode von *Lindemann*¹³⁰ mit wässriger Natriumazid-Lösung versagte vollkommen. *Smith*¹²⁷ bestätigt unsere Beobachtungen weitgehend, indem er schreibt, dass besonders die heterocyclischen Säurechloride in vielen Fällen nur unbefriedigend oder überhaupt nicht mit Natriumazid umgesetzt werden können. Auch andere Autoren wie *Spörri*¹³¹, *Steinkopf*¹³² und *Graf*¹³³ haben ähnliche negative Resultate mit heterocyclischen Säurechloriden erhalten. Unser 2-Butoxy-chinolin-4-carbonsäure-chlorid konnte sogar ohne Zersetzung mit Wasser erwärmt werden und erst beim Zusatz von verdünnter Soda trat Zersetzung zur Säure ein.

Eine weitere Variante des *Curtius* schen Abbaus¹²⁵, historisch betrachtet die ältere, geht über das Karbonsäure-hydrazid, das bei anschliessender Diazotierung das Säure-azid liefert. *Smith*¹²⁷ hat die Literatur dieser Reaktion zusammengestellt, die im folgenden kurz zusammengefasst sei: Die Karbonsäure wird zunächst in einen Alkyl-Ester übergeführt, der durch Kochen mit Hydrazinhydrat in das Säure-hydrazid übergeht:



Beim Diazotieren des Hydrazid-Restes mit Natriumnitrit-Lösung in der Kälte wird noch ein drittes Stickstoff-Atom angelagert und es entsteht das reaktionsfähige Säure-azid. Dieses bildet wiederum beim Erhitzen in Benzol und in Gegenwart der berechneten Menge eines Alkohols das Urethan-Derivat:

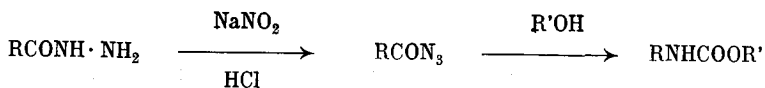
¹²⁹ *Thiele*, Ber. 41, 2681 (1908).

¹³⁰ *Lindemann*, Ann. 451, 241 (1927).

¹³¹ *Spörri* und *Erikson*, J. Am. Chem. Soc. 60, 400 (1938).

¹³² *Steinkopf*, Ann. 527, 237 (1937).

¹³³ *Graf*, Ber. 64, 21, (1931).

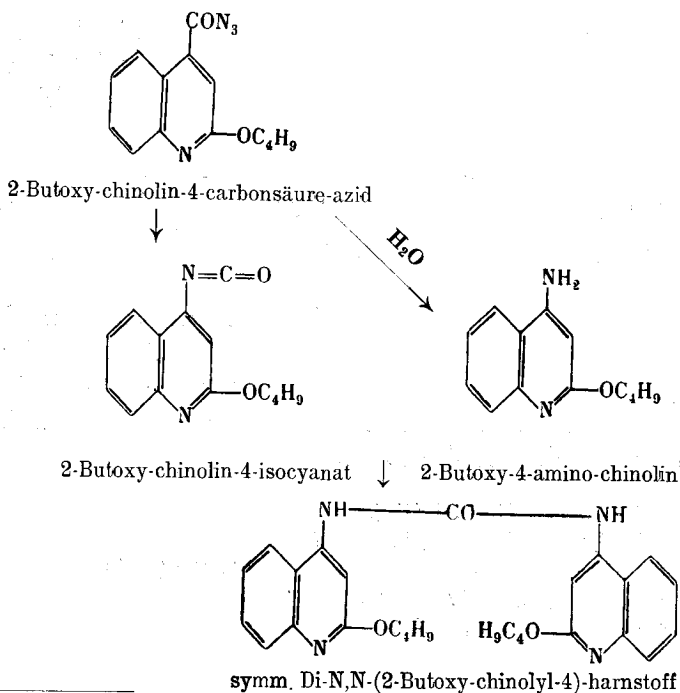


Karbonsäure-hydrazid

Karbonsäure-azid

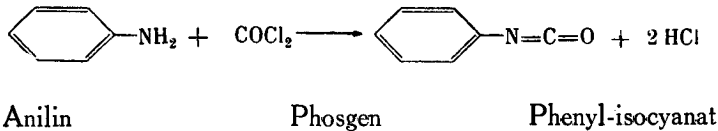
Urethan

Auf diese Weise gelang es uns vorerst das 2-Butoxy-chinolin-4-carbonsäure-azid herzustellen. Das sehr leicht zersetzliche Säureazid wurde hierauf mit der berechneten Menge Diäthylaminoäthanol in wasserfreiem Benzol einige Stunden erhitzt. Bei der schonenden Aufarbeitung wurde wenig eines gut kristallisierenden Produktes erhalten, das sich überraschenderweise nicht in verdünnter Salzsäure auflöste. Es besass also nicht die erwarteten basischen Eigenschaften und hatte einen hohen Schmelzpunkt. Die Analyse stimmte nicht auf das gewünschte Urethan-Derivat, sondern auf ein symmetrisches Di-(chinolyl)-harnstoff-Produkt, das auch mit Hilfe einer weiteren Methode auf ganz eindeutige Weise erhalten werden konnte. Der unübersichtliche Reaktionsverlauf lässt sich nur so erklären, dass das sehr reaktionsfähige und hygroskopische 2-Butoxy-chinolin-4-carbonsäureazid beim Abwiegen und Eintragen in das Reaktionsgefäss Feuchtigkeit aus der Luft aufgenommen hatte. Dadurch wäre es schon zum Teil in das 2-Butoxy-4-amino-chinolin zerfallen, mit dem sich dann das Azid im Verlaufe der Reaktion zum **symmetrischen** Harnstoff-Derivat zusammenlagern konnte, ohne mit der Alkoholgruppe des Diäthylaminoäthanol's zu reagieren. Schon *Strube*¹³⁴ hatte eine ähnliche Dimerisierung von substituierten Phenylisocyanaten zu symmetrischen Harnstoffen beobachtet. Den Reaktionsverlauf kann man sich folgendermassen vorstellen:

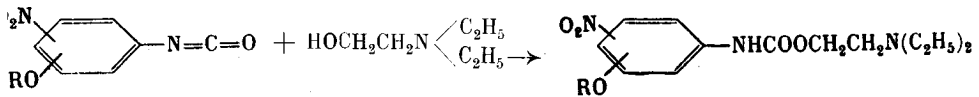


Zur Kontrolle wurde die obige Synthese noch zweimal wiederholt. Das Harnstoff-Derivat konnte aber bei völligem Ausschluss von Luftfeuchtigkeit nicht beobachtet werden. Auch das gewünschte Urethan-Derivat wurde trotz schonender Aufarbeitung und sorgfältiger Hochvakuumdestillation des Reaktionsproduktes nicht erhalten, denn es entstanden immer dunkle, undefinierbare Zersetzungsprodukte.

Eine andere Möglichkeit zur Herstellung von Urethanen hat *Strube*¹³⁴ beschrieben. Es gelang ihm, die Alkoxy-nitro-aniline mit Hilfe von Phosgen in die Alkoxy-nitro-phenyl-isocyanate überzuführen. Er übernahm dabei das Verfahren der technischen Synthese von Phenyl-isocyanat¹³⁵, zu dessen Herstellung man Phosgen auf Anilin einwirken lässt. Es tritt dabei folgende Reaktion ein:



Strube lagerte verschiedene basische Alkohole an die entstandenen Alkoxy-nitro-phenyl-isocyanate an, wobei die entsprechenden Urethan-Derivate entstanden. Da die meisten Verbindungen nur schwache, teilweise überhaupt keine lokalanästhetische Wirkung zeigten, haben wir sie unter den wirksamen Urethan-Derivaten nicht aufgeführt. Das Fehlen einer guten anästhetischen Wirksamkeit und die starke Reizwirkung dieser Verbindungen ist verständlich, denn aus der Literatur ist bekannt, dass die p-Nitro-benzoesäure-Ester in der Novocain-Reihe erst bei der Reduktion der Nitro- zu einer Amino-Gruppe lokalanästhetisch wirksam werden. Die von *Strube*¹³⁴ hergestellten Verbindungen wurden nach folgender allgemeiner Reaktion erhalten:

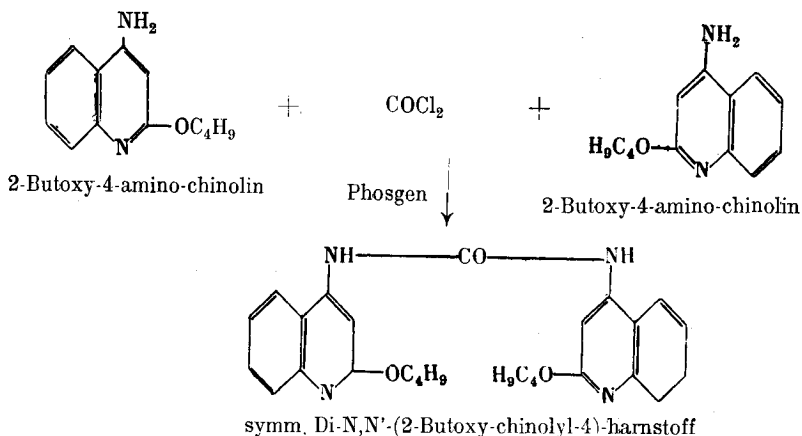


Wir verwendeten die Vorschriften von *Strube* zur Herstellung von 2-Butoxy-chinolin-4-isocyanaten. Zu einer benzolischen Lösung von 2-

¹³⁴ *Strube*, Diss. Delft, 1946, S. 57.

¹³⁵ *Karrer*, Lehrbuch der organ. Chemie, Leipzig (Springer), 7. Aufl. 239 (1941).

Butoxy-4-amino-chinolin setzten wir die berechnete Menge einer 20-prozentigen benzolischen Phosgenlösung zu. Nach kurzem Erwärmen wurde am Vakuum zur Trockene verdampft und der Rückstand mit Diäthylaminoäthanol 2 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Beim Zusatz von absolutem Alkohol zum Reaktionsprodukte entstanden beim Abkühlen der Lösung schöne weisse Kristalle. Diese besaßen keine basischen Eigenschaften und wie die Analysen-Resultate nachher zeigten, war wiederum der symm. Di-N,N'-(2-Butoxy-chinoly-4)-harnstoff entstanden. Durch Bestimmung des Misch-Schmelzpunktes erwies er sich als identisch mit dem nach der vorhergehenden Methode erhaltenen Harnstoff-Derivat. Die Reaktion lässt sich folgendermassen formulieren:



In einem weiteren Versuch wurde das 2-Butoxy-4-amino-chinolin zusammen mit benzolischer Phosgen-Lösung ein Tag ohne Erwärmen im Dunkeln stehen gelassen. Ein Teil des am Vakuum zur Trockene gesaugten Produktes versuchten wir mit absolutem Aethylalkohol in den Aethyl-Ester der 2-Butoxy-chinolin-4-carbaminsäure überzuführen. Aber wiederum erhielten wir das selbe Harnstoff-Derivat von obiger Zusammenhang. Diese Verbindung ist in der Literatur bis heute noch nicht beschrieben worden. *Jensch*¹³⁶ hat im Jahre 1937 einige symmetrische Di-N,N'-(chinaldyl)-harnstoffe beschrieben, die keine lokalanästhetische Wirksamkeit besaßen, sondern starke bakterizide Eigenschaften aufwiesen. Da auch unser neu hergestelltes Harnstoff-Derivat keine lokalanästhetische Wirkung besitzt, soll es noch auf seine weiteren pharmakologischen Eigenschaften geprüft werden.

¹³⁶ *Jensch*, Z. Angew. Chem. 50, 894 (1937).

7. Pharmakologische Eigenschaften der hergestellten Verbindungen.

a) Lokalanästhetische Wirksamkeiten

Gruppe 1: 2-Alkoxy-4-(diäthylaminoäthyl)- amino-chinolin-Hydrochloride

Die Hydrochloride der hergestellten 10 Verbindungen dieser Gruppe zeigten auf der Zunge bei der vorläufigen Prüfung eine langandauernde und starke Anästhesie. Wir beobachteten eine Erhöhung der Wirksamkeit mit zunehmender Grösse der Alkoxy-Gruppe. Die Iso-alkoxy-Derivate waren etwas schwächer wirksam als die entsprechenden Alkoxy-Verbindungen. Wir konnten bei keiner dieser Verbindungen Reizwirkungen beobachten. Die genauen pharmakologischen Untersuchungen, die im pharmakologischen Laboratorium der Dr. A. Wander AG in Bern durchgeführt worden sind, bestätigen die Beobachtungen des Zungen-Testes. Die genauen pharmakologischen Werte sind im experimentellen Teil tabellarisch zusammengestellt.

Gruppe 2: 2-Alkoxy-4-(diäthylamino-acetyl)- amino-chinolin-Hydrochloride

Die hergestellten 6 Hydrochloride dieser Gruppe wirken auf der Zungenspitze ebenfalls stark anästhesierend. Im Gegensatz zu den wirksamen freien Basen der Gruppe 1 wirkten die gut kristallisierenden freien Basen dieser Gruppe nicht auf der Zunge. Nur die Hydrochloride waren wirksam. Das weist darauf hin, dass die Wasserlöslichkeit der freien Basen dieser Gruppe geringer ist als diejenige der freien Basen der Gruppe 1. Wir konnten wiederum eine starke Steigerung der Wirkung mit der Zunahme der Alkoxy-Gruppe feststellen. Die genauen pharmakologischen Untersuchungen bestätigen diese Beobachtungen und sind im experimentellen Teil tabellarisch aufgeführt.

Gruppe 3: 2-(Diäthylaminoäthoxy)-4-
amino-chinolin-Hydrochlorid

Wir stellten nur einen Vertreter dieser Gruppe her. Diese Verbindung zeigte auf der Zunge keine anästhesierende Wirkung, weshalb auf die Synthese weiterer Derivate dieses Typus verzichtet werden konnte. Die genaue pharmakologische Untersuchung zeigte aber, dass diese Verbindung eine gute Leitungsanästhesie besitzt.

Gruppe 4: Symm. Di-N,N'-(2-Butyloxy-
chinoly1-4)-harnstoff

Diese Verbindung ist unlöslich in verdünnten Säuren und bildet kein Hydrochlorid. Sie zeigte keine anästhesierende Wirkung auf der Zungenspitze. Wir vermuteten, dass dieses Harnstoff-Derivat eine bakteriologische Wirkung besitze und gaben sie daher zur Untersuchung auf tuberkulostatische Wirksamkeit.

b) Tuberkulostatische Wirksamkeit der 2-Alkoxy-
4-amino-chinolin-Hydrochloride

Die tuberkulostatischen Untersuchungen wurden im pharmakologischen Laboratorium der Dr. A. Wander AG in Bern durchgeführt. Die untersuchten 4 Verbindungen der homologen Reihe hemmten das Wachstum von Tuberkelbazillen *in vitro* deutlich. Auch hier konnte ein Ansteigen der Wirksamkeit mit der Vergrößerung des Aether-Restes beobachtet werden. Auch hier zeigt das 2-n-Butyloxy-4-amino-chinolin-Hydrochlorid die grösste Wirkung, die bei weiterer Vergrößerung des Aether-Restes allmählich wieder abnimmt. Im Vergleich mit der p-Amino-salizylsäure sind die untersuchten Derivate rund 10 Mal schwächer wirksam.

III. EXPERIMENTELLER TEIL.

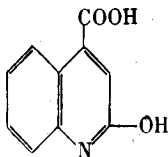
Alle Schmelzpunkte sind auf dem Block bestimmt und korrigiert worden. Die Mikroanalysen wurden von Frl. *Aebi* im organisch-technischen Mikrolabor und von Herrn *Manser* im organisch-analytischen Mikrolabor ausgeführt.

1. Herstellung des Ausgangsmaterials

N-Acetyl-isatin

In einem Rundkolben von 3 Liter Inhalt vermischten wir 500 gr reines Isatin mit 1 Liter frisch destilliertem Essigsäureanhydrid und erhitzten das Gemisch zum Sieden. Ein gut wirkender Rührer mit Quecksilber-Verschluss verhinderte das Anbrennen des Isatins am Kolbenboden. Im Korkstopfen des Rundkolbens war noch ein Rückflusskühler und ein Thermometer angebracht. Nach 30 Minuten kräftigem Rühren liessen wir den Kolbeninhalt über Nacht stehen. Das entstandene N-Acetyl-isatin war dabei fast vollständig auskristallisiert und konnte leicht abfiltriert werden. Das in langen, roten Nadeln kristallisierte Produkt wurde auf dem Filter mit Eisessig gewaschen und war zur weiteren Verwendung genügend rein. Es kann zur Entfernung von noch anhaftendem Essigsäureanhydrid während 3 Tagen in einem Exsikkator über Kaliumhydroxyd-Pillen im Vakuum aufbewahrt werden. Der Schmelzpunkt des Rohproduktes betrug 139—140 °C. Eine Probe aus Benzol umkristallisiert, ergab gelbrote prismatische Kristallnadeln vom $F_p = 141^\circ \text{C}$. (*Camps*: $F_p = 141^\circ$).^{136a} Erhalten: 550 g. (Theorie: 645 g). Ausbeute = 85% der Theorie.

2-Oxy-chinolin-4-carbonsäure



Um kleinere Ansätze zu erhalten, teilten wir die Gesamtmenge des N-Acetyl-isatins in 4 gleiche Teile auf. In jedem Ansatz wurden

^{136a} *Camps*, Arch. Pharm. 237, 687 (1899).

137 g N-Acetyl-isatin in eine siedend heisse Lösung von 65 g Natriumhydroxyd-Pillen in 3 Liter destilliertem Wasser eingetragen und die entstandene gelb-rote Lösung während 1 Stunde gekocht. Nachdem diese Lösung auf 40° C abgekühlt war, gossen wir sie in ein 5 Liter-Becherglas und setzten 2n-Salzsäure bis zur schwach sauren Reaktion hinzu. Dabei schied sich die 2-Oxy-chinolin-4-carbonsäure als gelbe, amorphe Masse aus. Durch rasche Filtration am Vakuum kann sie von dem bei der Reaktion wieder verseiften Isatin befreit werden, das als wasserlösliches Chlorhydrat bei 35—40° C ins Filtrat hinüberging. Beim Abkühlen kristallisierte das Isatin-hydrochlorid in hellroten, langen Nadeln aus und konnte nach dem Abfiltrieren mit wenig 2n-Sodalösung in kristallines Isatin übergeführt werden. Die auf der Nutsche trocken gesaugte 2-Oxy-chinolin-4-carbonsäure enthielt noch ziemlich viel Isatin-hydrochlorid und konnte mit Hilfe von 2 Liter kaltem Aceton davon befreit werden. Die rot gefärbte Aceton-Lösung dampften wir ein und versetzten den tiefroten Rückstand mit 150 ccm 2n-Sodalösung, wobei das Isatin in schönen roten Nadeln ausfiel. Es wurde zusammen mit dem vorher aus dem wässrigen Filtrat zurückgewonnenen Isatin aus heissem Wasser umkristallisiert und erwies sich als vollkommen reines Isatin.

Die 2-Oxy-chinolin-4-carbonsäure bildete nach dieser Reinigung eine hellgelbe amorphe Masse, die wir im Trockenschrank bei 120° C trockneten. Aus Vorversuchen hatte es sich gezeigt, dass diese Säure für die nächste Reaktion nicht umkristallisiert werden muss. Sie musste nur noch im Mörser zu einem feinen Pulver verrieben werden. Erhalten: 386 g. Daneben konnten noch 83 g reines Isatin zurückgewonnen werden, die 107 g N-Acetyl-isatin entsprechen würden. Diese müssen noch von den verwendeten 550 g N-Acetyl-isatin abgezogen werden, sodass nur ein Verbrauch von 443 g in Berechnung kommt. Bei der Reaktion wird das Mol.-Gewicht nicht verändert, sodass die theoretische Ausbeute 443 g beträgt. Ausbeute = 87,5% der Theorie.

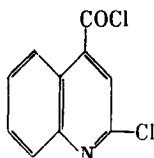
Der Schmelzpunkt der 2-Oxy-chinolin-4-carbonsäure liegt über 340° C und kann deshalb nicht zur Identifizierung verwendet werden. Da aber diese Säure den Grundkörper unserer Arbeit bildet, musste es durch eine Analyse identifiziert werden. Eine Probe wurde zweimal aus Eisessig umkristallisiert und ein drittes Mal faserfrei aus Eisessig zur Analyse präpariert ergab:

3,531 mg ergaben 0,239 ccm N₂ 20°/726 mm

3,849 mg ergaben 8,920 mg CO₂ und 1,228 mg H₂O

C ₁₀ H ₇ O ₃ N	ber.	C 63,49%	H 3,73%	N 7,40%
(189, 164)	gef.	C 63,24%	H 3,57%	N 7,53%

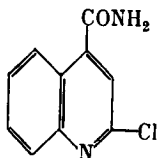
2-Chlor-chinolin-4-carbonsäure-chlorid



Die oben erhaltenen 386 g 2-Oxy-chinolin-4-carbonsäure ergänzten wir auf 400 g und teilten sie in 4 Ansätze zu je 100 g auf. Jeder Ansatz wurde folgendermassen ausgeführt: 100 g rohe 2-Oxy-chinolin-4-carbonsäure mischten wir mit 250 g Phosphorpentachlorid in einem 1 Liter-Rundkolben mit eingeschliffenem Rückflusskühler. Hierbei muss rasch gearbeitet werden, um das Phosphorpentachlorid nicht allzu lange der Luftfeuchtigkeit auszusetzen. Da sich bei der Reaktion sehr grosse Mengen Phosphoroxy-chlorid- und Salzsäure-Gas entwickeln, muss unbedingt eine Gasfalle angebracht werden. Ein am obern Ende des Rückflusskühlers befindliches Kalziumchlorid-Rohr verbanden wir mit einem nach unten gebogenen Glasrohr, das von oben in eine 1 Liter fassende Saugflasche führte. Das Ende des Glasrohres befand sich etwa 1 cm über dem Flüssigkeits-Spiegel der in der Saugflasche vorgelegten konzentrierten Natronlauge-Lösung. Vom Saugansatz der Saugflasche führte ein alter Gummischlauch in den Abzug. Das Chlorierungs-Gemisch kochten wir während 1 Stunde im Oelbad bei einer Bad-Temperatur von 140—145° C. Den Inhalt gossen wir dann noch heiss in einen 500 ccm fassenden Destillierkolben mit Wurstanatz. Bei der Vakuum-Destillation ging zuerst eine grosse Menge Phosphoroxy-chlorid hinüber und dann ein wenig unverändertes Phosphorpentachlorid. Da sich dieses im Wurstanatz niederschlug, musste es vor der eigentlichen Destillation des 2-Chlor-chinolin-4-carbonsäure-chlorids durch gelindes Erwärmen des Wurstanatzes mit der freien Flamme weggetrieben werden. Das gewünschte Produkt destillierte dann unter einem Druck von 11 mm bei 170° C als hellgelbes Oel, das im Wurstanatz kondensierte und rasch erstarrte. Nach Beendi-

gung der Destillation musste das feste Kondensat nur leicht mit der Flamme erwärmt werden, um es als Oel herausgiessen zu können. Erhalten: 468 g (Theorie: 476 g), Ausbeute = 98,5%. (Aus allen 4 Ansätzen zusammen). Eine kleine Probe konnte aus absolutem Benzol umkristallisiert werden und ergab feine gelbe Nadeln. Fp: 89° C (Wojahn¹³⁷: Fp: 89° C).

2-Chlor-chinolin-4-carbonsäure-amid



Jeder Ansatz des oben erhaltenen 2-Chlor-chinolin-4-carbonsäurechlorids lösten wir in je 900 ccm absolutem Toluol auf und gossen die mit Kohle entfärbte Lösung portionenweise unter gutem Kühlen in 1 Liter konzentrierten Ammoniak ein. Es muss gut gerührt werden, um eine örtliche Ueberhitzung zu vermeiden. Das gebildete Säureamid trockneten wir nach dem Abfiltrieren während 13 Stunden bei 120° C im Trockenschrank. Zur völligen Entfernung von noch anhaftendem Ammoniak liessen wir die Substanz einige Tage lang über konzentrierter Schwefelsäure und Phosphorpentoxyd stehen. Nach dem Pulverisieren wurden 404 g rohes 2-Chlor-chinolin-4-carbonsäure-amid erhalten. Theorie: 427 g, Ausbeute = 94,5% (aus allen 4 Ansätzen zusammen).

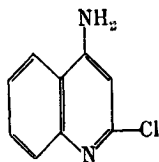
Das entstandene 2-Chlor-chinolin-4-carbonsäure-amid ist in organischen Lösungsmitteln nur schwer löslich. Es kann nur aus viel siedend heissem Xylol umkristallisiert werden. Wir beobachteten in Vorversuchen, dass der nachfolgende *Hofmann* sche Abbau mit dem rohen Produkt ebensogut geht wie mit dem umkristallisierten Säureamid. Eine kleine Probe wurde zweimal aus siedend heissem Xylol umkristallisiert und ein drittes Mal faserfrei zur Analyse präpariert. Fp: 238—239° C.

2,497 mg ergaben 0,299 ccm N₂ 14°/729 mm

C ₁₀ H ₇ N ₂ OCl	ber. N	13,56%
(206,629)	gef. N	13,66%

¹³⁷ **Wojahn**, Arch. Pharm. 274, 97 (1936).

2-Chlor-4-aminochinolin (Hofmannscher Abbau)



Auch hier führten wir die Reaktion in 4 gleichen Ansätzen aus. In 1,9 Liter destilliertem Wasser lösten wir 100 g Kaliumhydroxyd-Pillen auf und gaben nach dem Abkühlen auf 0° C 75 g Brom hinzu. Durch kräftiges Rühren konnte alles Brom in Lösung gebracht werden. Zur Vermeidung von unangenehmen Bromierungs-Produkten, wurde diese Kalium-hypobromit-Lösung filtriert, um eventuell noch nicht gelöstes Brom zu entfernen. In die auf 40° C auf dem Wasserbad erwärmte Lösung führten wir nun 100 g rohes 2-Chlor-chinolin-4-carbonsäureamid ein und schüttelten das Gemisch kräftig durch. Nach einer halben Stunde wurde durch scharfes Absaugen vom Ungelösten abfiltriert und die klare Lösung auf dem Wasserbad während 1 Stunde auf 90—95° C erwärmt. Es begann schon nach 10 Minuten ein gelblicher Niederschlag auszufallen, der nach 1 Stunde zu einer dichten amorphen Masse angewachsen war. Das ausgeschiedene 2-Chlor-4-amino-chinolin muss noch möglichst warm abfiltriert werden, um ein Bromieren des Chinolin-Kerns zu verhüten. Das rohe Produkt hatte eine gelbgrüne Farbe und war amorph und schmierig.

Das abfiltrierte und ungelöste Säureamid betrug 25 g und wurde in einer frisch hergestellten Bromlauge von neuem zur Reaktion gebracht. Diese Lauge enthielt 25 g Kaliumhydroxyd-Pillen in 400 ccm destilliertem Wasser gelöst und ein Zusatz von 18 g Brom. Durch kräftiges Schütteln bei 40° C konnte wieder nur ein Teil des Säureamids in Lösung gebracht werden. Der ungelöste Anteil betrug diesmal noch 8 g und musste ein drittes Mal in der entsprechenden Menge Kaliumhypobromit-Lauge gelöst und umgesetzt werden. Nach dem Filtrieren wurde die Lösung zusammen mit der Lösung der zweiten Bromlauge-Behandlung während 1 Stunde auf 90—95° C erhitzt. Dabei schied sich wiederum das 2-Chlor-4-amino-chinolin als gelbe amorphe Masse aus und musste noch warm abfiltriert werden. Wir vereinigten die Rohprodukte beider Reaktions-Lösungen, und reinigten sie zusammen. Zu diesem Zwecke lösten wir das Amin in 4 Liter 2n-Salzsäure auf, erhitzen die trübe Lösung zum Sieden und setzten 10 g Aktivkohle hinzu. Unterdessen waren eine Saugflasche und eine Filternutsche auf

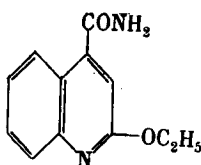
80° C vorgewärmt worden, durch die dann die kochend heisse Lösung rasch abgesaugt wurde. Die heisse Nutsche sollte ein Auskristallisieren und damit ein Verstopfen verhindern. Die wasserhelle Lösung gossen wir dann in ein 5 Liter fassendes Becherglas und fällten die Base durch Zusatz von fester kalzinierter Soda. Das 2-Chlor-4-amino-chinolin fiel dabei als völlig weisse Masse aus. Nach dem Erkalten wurde die Substanz abfiltriert und auf Tonteller gestrichen. Nach dem Trocknen während 2 Tagen im Trockenschrank bei 120° C konnte das Produkt leicht im Mörser pulverisiert werden. Es besass den Schmelzpunkt von 188—190° C (*Wojahn*¹³⁸ Fp: 188° C). Das 2-Chlor-4-amino-chinolin ist in organischen Lösungsmitteln nur schwer löslich und kann nur aus sehr viel Toluol in schöne Kristallform übergeführt werden. Da diese Substanz schon ziemlich rein war, haben wir sie zur Vermeidung von unnötigen Verlusten nicht umkristallisiert. Nur eine Probe wurde aus sehr viel Toluol umkristallisiert und ergab schöne weisse Nadeln. Fp: 195° C. Durch rationelleres Arbeiten konnten die Ausbeuten mit jedem neuen Ansatz verbessert werden, was aus der folgenden Zusammenstellung hervorgeht:

100 g Säureamid ergaben	
1. Ansatz:	65 g Amin (Theorie: 86,5 g) = 75 % Ausbeute
2. Ansatz:	67 g Amin (Theorie: 86,5 g) = 77 % Ausbeute
3. Ansatz:	72 g Amin (Theorie: 86,5 g) = 83,2% Ausbeute
4. Ansatz:	74 g Amin (Theorie: 86,5 g) = 85,5% Ausbeute
Total: 278 g Amin (Theorie: 346 g) = 80,5% Ausbeute	

2. Herstellung der 2-Alkoxy-4-amino-chinoline

a) Nach der Vorschrift von *Wojahn*¹³⁸

2-Aethyloxy-chinolin-4-carbonsäure-amid

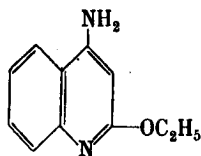


Durch Lösen von 1,8 g Natriummetall in 80 ccm wasserfreiem Äthylalkohol entstand eine Natriumäthylat-Lösung, in die 10 g 2-Chlor-chinolin-4-carbonsäure-amid eingetragen wurde. Auf dem Wasserbad erhitzen wir diese Lösung zum Sieden und destillierten nach

¹³⁸ *Wojahn*, Arch. Pharm. 274, 99 (1936).

1 Stunde den überschüssigen Alkohol im Vakuum ab. Zur Lösung des Kochsalzes setzten wir Wasser hinzu und filtrierten die ausgeschiedene Substanz ab. Das Rohprodukt wurde aus heissem Aethylalkohol zweimal umkristallisiert und ergab schöne weisse Kristallnadeln. Fp: 198 bis 200 ° C. (*Wojahn*¹³⁸ Fp: 200 °). Erhalten: 9,5 g (Theorie: 10,05 g) Ausbeute: 94%.

2-Aethyloxy-4-amino-chinolin. (*Hofmann* scher Abbau)

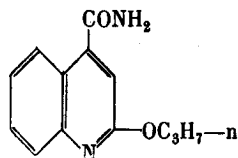


Wir lösten 9,5 g des 2-Aethoxy-chinolin-4-carbon-säure-amids in einer Lösung von 13,5 g Kaliumhydroxyd-Pillen, 6,7 g Brom und 350 ccm Wasser unter kräftigem Umschütteln auf und erwärmten die filtrierte Lösung auf dem Wasserbad auf 80—90 ° C. Das Amin fiel als Oel aus, das erst beim Erkalten der Lösung erstarrte. Zur Reinigung wurde das Amin in 200 ccm 2n-Salzsäure gelöst, mit Kohle entfärbt und die filtrierte Lösung mit kalzinierter Soda bis zur alkalischen Reaktion versetzt. Durch 4-malige Umkristallisation erhielten wir erst das reine Amin vom Fp: 120—124 ° C. Erhalten: 1,7 g (Theorie: 8,7 g), Ausbeute: 19,5%. Eine Probe wurde nochmals aus Ligroin umkristallisiert und dann ein weiteres Mal aus Ligroin faserfrei zur Analyse präpariert. Fp: 126 ° C.

2,715 mg ergaben 0,351 ccm N₂ 14°/729 mm

C ₁₁ H ₁₂ ON ₂	ber. N	14,88%
(188, 222)	gef. N	14,75%

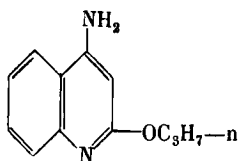
2n-Propyloxy-chinolin-4-carbonsäure-amid



10 g 2-Chlor-chinolin-4-carbonsäure-amid wurden in einer Lösung von 1,8 g Natriummetall in 80 ccm absolutem n-Propylalkohol während

1 Stunde zum schwachen Sieden erhitzt. Zu starkes Erhitzen sollte vermieden werden, denn dabei konnte eine starke Ammoniak-Entwicklung beobachtet werden. Dies deutet auf eine Zersetzung der Säureamid-Gruppe hin. Den überschüssigen Propylalkohol destillierten wir dann im Vakuum ab, setzten 200 ccm Alkohol zu und digerierten auf dem Wasserbad. Dann wurde soviel Wasser zugesetzt, dass sich das Kochsalz eben auflöste. Aus der filtrierten und etwas eingeeengten Lösung kristallisierten beim Erkalten schöne weisse Kristallnadeln aus, die noch zweimal aus wässrigem Alkohol umkristallisiert werden mussten. Fp: 179—180° C. Erhalten: 6 g (Theorie: 11,05 g) Ausbeute = 54%.

2-n-Propyloxy-4-amino-chinolin
(Hofmannscher Abbau)

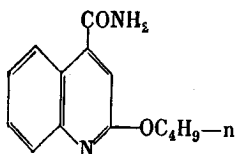


In einer Hypobromit-Lauge, bestehend aus 13,5 g Kaliumhydroxyd-Pillen, 6,4 g Brom und 330 ccm destilliertem Wasser lösten wir 10 g 2-n-Propyloxy-chinolin-4-carbonsäure-amid durch kräftiges Schütteln bei 40° C auf, wodurch der grösste Teil des Säureamids in Lösung ging. Die filtrierte Lösung lieferte beim Erhitzen auf 80—90° C nach einer Stunde das 2-n-Propyloxy-4-amino-chinolin als gelbes Oel, das nach dem Erkalten erstarrte und abfiltriert werden konnte. Die Reinigung geschah durch Lösen in verdünnter Salzsäure, Entfärben mit Aktivkohle und anschliessendem Abfiltrieren. Beim Zusatz von kalzinierter Soda fiel die Base als gelblicher Niederschlag aus und musste zur Reinigung 3 Mal aus Ligroin umkristallisiert werden. Fp: 77—79° C. Erhalten: 1,6 g (Theorie: 8,8 g) Ausbeute = 18%. Eine kleine Probe kristallisierten wir nochmals aus Ligroin um und präparierten es aus Ligroin faserfrei zur Analyse. Es entstanden schöne, weisse Nadeln, die zu Rosetten vereinigt waren. Fp: 78—79° C.

19,23 mg ergaben 2,34 ccm N₂ 10°/721 mm

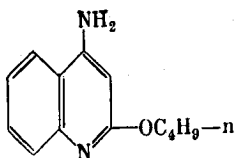
C ₁₂ H ₁₄ ON ₂	ber. N	13,85%
(202, 248)	gef. N	13,93%

2-n-Butyloxy-chinolin-4-carbonsäure-amid



Wir lösten 2,3 g Natriummetall in 170 ccm absolutem Butylalkohol auf und trugen in diese Natrium-butylat-Lösung 15 g 2-Chlor-chinolin-4-carbonsäure-amid ein. Dieses Gemisch wurde dann während 1 Stunde im Oelbad zum gelinden Sieden erhitzt, wobei sich das Säureamid vollständig auflöste. Das bei der Umsetzung gebildete Kochsalz schied sich als feinpulvriger Niederschlag aus. Der überschüssige Butylalkohol konnte dann am Vakuum verdampft werden. Der Rückstand wurde hierauf auf dem Wasserbad mit Aethylalkohol digeriert und so viel Wasser zugesetzt, dass das Kochsalz eben gelöst wurde. Nach dem Filtrieren schied sich das 2-n-Butyloxy-chinolin-4-carbonsäure-amid als dichter Kristallbrei aus. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Alkohol war das Produkt rein. Fp: 159—160° C. (*Wojahn*¹³⁸ Fp: 160° C). Erhalten: 1,5 g (Theorie: 17,7 g), Ausbeute = 85%.

2-n-Butyloxy-4-amino-chinolin (Hofmannscher Abbau)



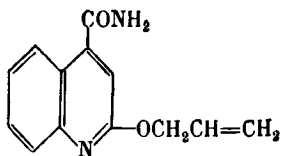
Wir lösten 10 g 2-Butoxy-chinolin-4-carbonsäure-amid in einer Lösung von 13,5 Kaliumhydroxyd-Pillen, 6,7 g Brom und 330 ccm destilliertem Wasser auf. Nur wenig des Säureamids blieb ungelöst. Die filtrierte Lösung erhitzen wir dann auf dem Wasserbad während 1 Stunde auf 80—90° C, wobei sich allmählich ein braunrotes Oel abschied, das nach dem Erkalten erstarrte. Zur Reinigung lösten wir das abfiltrierte Amin in verdünnter Salzsäure, entfärbten mit Aktivkohle und schieden die Base mit kalzinierter Soda wieder aus. Das

Rohprodukt musste dreimal aus Ligroin umkristallisiert werden, um den in der Literatur¹³⁸ angegebenen Schmelzpunkt zu erreichen. Das Amin schien noch einige Nebenprodukte zu enthalten, die das Entstehen von schönen Kristallen verhinderten. Fp: 84—85° C. (*Wojahn*¹³⁸ Fp: 85° C) Erhalten: 780 mg reines Amin. (Theorie: 8,8 g), Ausbeute = 8,9%. Eine kleine Probe kristallisierten wir noch einmal aus Ligroin um und präparierten sie faserfrei zur Analyse. Es entstanden weisse Kristall-Blättchen mit dem Schmelzpunkt: 85—86° C.

3,759 mg ergaben 9,980 mg CO₂ und 2,494 mg H₂O

C ₁₃ H ₁₆ ON ₂	ber. C	72,19%	H	7,46%
(216, 274)	gef. C	72,45%	H	7,42%

2-Allyloxy-chinolin-4-carbonsäure-amid.



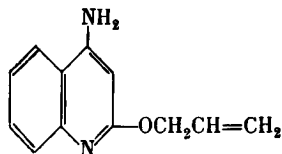
0,5 g Natrium-Metall lösten wir unter gutem Kühlen und nur langsam in absolutem Allylalkohol auf. Zu der etwas gelblichen Natriumallylat-Lösung setzten wir dann 5 g 2-Chlor-chinolin-4-carbonsäureamid zu und erhitzen das Gemisch während 30 Minuten zum schwachen Sieden. Der überschüssige Allylalkohol wurde am Vakuum abdestilliert, der Rückstand auf dem Wasserbad mit Alkohol digeriert und soviel Wasser zugesetzt, bis sich das gebildete Kochsalz eben gelöst hatte. Nach dem Filtrieren der Lösung kristallisierte die Substanz in schönen weissen Nadeln aus. Erhalten: 5,2 g (Theorie: 5,5 g), Ausbeute = 94,5%. Zur völligen Reinigung kristallisierten wir die Substanz aus Alkohol-Wasser um und präparierten eine Probe faserfrei zur Analyse. Fp: 196° C.

3,250 mg ergaben 0,362 ccm N₂ 23°/724 mm

C ₁₃ H ₁₂ O ₂ N ₂	ber. N	12,29%
(228, 242)	gef. N	12,27%

2-Allyloxy-4-amino-chinolin

(Hofmannscher Abbau)



5,4 g Kaliumhydroxyd-Pillen lösten wir in 130 ccm destilliertem Wasser auf und setzten unter Kühlung 2,5 g Brom hinzu. Die filtrierte Kaliumhypobromit-Lösung wurde nun mit 4 g 2-Allyloxychinolin-4-carbonsäure-amid versetzt und kräftig geschüttelt. Nach kurzer Zeit war fast alles Säure-amid gelöst. Wir filtrierten die Lösung und erhitzen sie während einer Stunde auf dem Wasserbad auf 80—90° C. Das Amin schied sich während der Reaktion allmählich als gelbes Oel aus, das nach dem Erkalten erstarrte. Es wurde abgetrennt, in verdünnter Salzsäure gelöst und mit Aktivkohle entfärbt. Durch Zusatz von verdünntem Ammoniak fiel die Base als milchige Trübung aus und wurde mit Aether extrahiert. Die über Natriumsulfat getrocknete Aetherlösung ergab nach dem Verdampfen des Aethers ein hellgelbes Oel, das zweimal aus Ligroin umkristallisiert werden musste. Beim Erkalten der eingeengten Ligroin-Lösung entstanden grosse gelbe Kristalle neben einem schmierigen Rückstand. Die Kristalle wurden sorgfältig von Hand vom amorphen Rückstand getrennt und für sich allein nochmals aus Ligroin umkristallisiert. Erhalten: 0,8 g (Theorie: 3,5 g), Ausbeute = 23%. Fp: 74—75° C. Wir kristallisierten eine Probe nochmals aus Ligroin um und präparierten sie faserfrei nur Analyse.

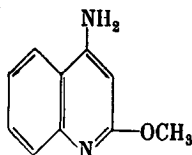
2,915 mg ergaben 0,367 ccm N₂ 18°/722 mm

C₁₂H₁₂ON₂ ber. N 13,99%

(200, 232) gef. N 14,03%

Hydrochlorid: 1,5 g 2-Allyloxy-4-amino-chinolin lösten wir in absolutem Aether auf und leiteten trockenes Salzsäure-Gas ein. Das ausgeschiedene Hydrochlorid wurde hierauf nach der Vorschrift, wie sie beim 2-Aethoxy-4-amino-chinolin-Dihydrochlorid beschrieben ist, aus Alkohol-Aether umkristallisiert. Es wurde ein feinkörniges Kristallpulver erhalten. Fp: 144—145°C. Erhalten: 0,8 g.

b) Nach eigenem Verfahren:
2-Methoxy-4-amino-chinolin



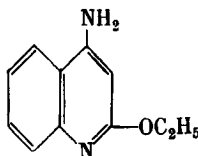
In einem Bombenrohr versetzten wir 10 g 2-Chlor-4-amino-chinolin mit einer Lösung von 1,4 g Natrium-Metall in 5 ccm absolutem Methanol und 50 ccm absolutem Toluol. Das zugeschmolzene Bombenrohr wurde dann während 20 Stunden auf 150° C erwärmt. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels setzten wir Wasser hinzu zur Lösung des gebildeten Kochsalzes und extrahierten die Base mit Aether. Die gelbe Aetherlösung entfärbten wir mit Aktivkohle, trockneten sie über Natriumsulfat und dampften den Aether fort. Das zurückbleibende Oel löste sich zum Teil in heissem Ligroin auf. Das Unlösliche erwies sich als unverändertes Ausgangsmaterial und konnte aus Toluol umkristallisiert werden, während das 2-Methoxy-4-amino-chinolin nicht kristallisierte. Aus der Ligroin-Lösung fiel es immer als Oel aus und wurde deshalb zur Reinigung im Hochvakuum destilliert. $K_p/0,05 \text{ mm} = 135^\circ \text{ C}$. Erhalten: 7,2 g (Theorie: 9,75 g), Ausbeute = 74%.

Hydrochlorid: Beim Auflösen der Base in 2n-Salzsäure und Eindampfen der Lösung kristallisierte das Hydrochlorid mit einem Mol Kristallwasser aus. Die nadelförmigen Kristalle wurden dann noch einmal aus Wasser faserfrei zur Analyse kristallisiert. Fp. 172° C.

3,388 mg ergaben 0,373 ccm N_2 19°/724 mm

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ON}_2\text{Cl} \cdot \text{H}_2\text{O}$	ber. N	12,25%
(228,677)	gef. N	12,26%

2-Aethoxy-4-amino-chinolin.



Wir schmolzen 15 g 2-Chlor-4-amino-chinolin zusammen mit einer Lösung von 2,8 g Natrium-Metall in 80 ccm absolutem Aethylalkohol

in einem Bombenrohr ein und erhitzten es während 24 Stunden auf 150° C. Nach dem völligen Erkalten wurde das Reaktionsgemisch mit 2n-Salzsäure gelöst und zur Entfernung von nichtbasischen Nebenprodukten mit Aether extrahiert. Die Base wurde hierauf durch Zugabe von kalzinierter Soda aus der wässerigen Lösung ausgefällt und erschöpfend ausgeäthert. Die gelbe Aetherlösung entfärbten wir nochmals mit Aktivkohle und trockneten sie über Natriumsulfat. Nach dem Abdampfen des Aethers blieb ein hellgelbes Oel zurück, das nach kurzer Zeit erstarrte. Es konnte aus Ligroin umkristallisiert werden und ergab rein weisse nadelförmige Kristalle. Der Schmelzpunkt lag schon nach einmaligem Umkristallisieren auf der von *Wojahn*¹³⁸ angegebenen Höhe, nämlich 127° C. Zur Kontrolle machten wir einen Misch-Schmelzpunkt mit der nach *Wojahns* Vorschrift hergestellten Base. Er ergab keine Depression. Erhalten: 12,0 g (Theorie: 15,9 g), Ausbeute = 76%. Zur Kontrolle wurde eine Probe aus Ligroin faserfrei zur Analyse präpariert. Fp: 127° C.

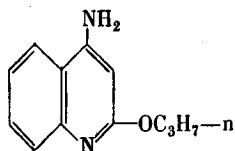
11,81 mg ergaben 1,52 ccm N ₂	7°/mm
C ₁₁ H ₁₂ ON ₂	ber. N 14,88%
(188, 222)	gef. N 14,91%

Hydrochlorid: Zur Herstellung des sehr hygroskopischen Hydrochlorids hat sich folgendes Vorgehen am besten bewährt: 4 g der Base wurden in einem 200 ccm Erlenmeyer-Kolben mit 100 ccm absolutem Aether gelöst und unter guter Kühlung in Eis trockenes Salzsäure-Gas eingeleitet. Das Gaseinleitungs-Rohr führte durch einen Gummistopfen in den Kolben hinein und darf nicht in die Flüssigkeit eintauchen. Durch eine weitere Oeffnung im Gummistopfen führte ein Kalziumchlorid-Rohr und verhinderte den Zutritt von Luftfeuchtigkeit. Die besten Resultate konnten erzielt werden, wenn vorerst nicht die gesamte Menge der gelösten Base als Chlorhydrat ausgefällt wurde. Der amorphe, weisse Niederschlag muss sofort mit Hilfe einer Glasfilter-Nutsche mittlerer Porengrösse (3-G-3) abgesogen werden. Um auch bei dieser Manipulation jeden Zutritt von Luftfeuchtigkeit zu verhindern, füllten wir die Nutsche möglichst rasch mit dem Fällungsgemisch und schlossen sie durch einen gut sitzenden Korkstopfen mit eingelassenem Kalziumchlorid-Rohr von der Luftfeuchtigkeit ab. Das Fällungs-Gefäss wurde mit frischem Aether ausgespült, womit auch der Niederschlag auf der Nutsche nachgewaschen werden musste.

Die abgesogene Aetherlösung behandelten wir erneut unter Eiskühlung mit trockenem Salzsäure-Gas. Der wiederum ausgefällte amorphe Niederschlag wurde wie vorhin durch eine saubere Glasfilternutsche abgesogen und mit Aether nachgewaschen.

Die Kristallisation der beiden amorphen Niederschläge gelang, indem auf jede der beiden Filternutschen je 50 ccm siedend heisser wasserfreier Alkohol gegossen wurde, wobei sich die Niederschläge ohne weiteres auflösten. Sobald dies der Fall war, sogen wir diese Alkohol-Lösungen am Vakuum ab und wuschen die Nutschen mit heissem Alkohol nach. Die Alkohol-Lösungen der beiden Niederschläge dampften wir auf der Heizplatte getrennt auf ein möglichst kleines Volumen ein und setzten dann so lange absoluten Aether zu, bis eine deutliche Trübung der Lösungen eintrat. Durch kurzes Erwärmen wurden diese Trübungen gerade wieder gelöst und die Lösungen unter Feuchtigkeits-Ausschluss erkalten gelassen. Aus der Lösung des zuerst gefällten Hydrochlorids, kristallisierten nach einiger Zeit und beim Kratzen mit einem Spatel kleine, rosettenförmige Nadelchen aus. Die Lösung des zweiten, unreineren Chlorhydrates, kristallisierte erst nach dem Impfen mit Kristallen dieser Substanz. Erhalten: 2,5 g reines Hydrochlorid. Die Mutterlaugen wurden zusammen am Vakuum zur Trockene verdampft und mit Aether und Soda behandelt, wobei die freie Base in völlig reiner Form zurückgewonnen werden konnte. Erhalten: 2,1 g freie Base. Fp. des Hydrochlorids: 116—118° C (unter Aufschäumen).

2n-Propyloxy-4-amino-chinolin

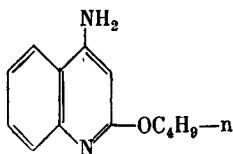


Wir setzten 15 g 2-Chlor-4-amino-chinolin zusammen mit einer Lösung von 2,8 g Natrium-Metall in 80 ccm absolutem n-Propylalkohol im Bombenrohr um, wobei die Temperatur während 2 Tagen auf 150° C gehalten wurde. Die Reinigung und Aufarbeitung des Amins gelang wie beim Aethyloxy-Derivat. Nach dem Abdampfen

des Aethers kristallisierte das gereinigte Amin aus und konnte aus Ligroin umkristallisiert werden. Fp: 77—79° C. Der Misch-Schmelzpunkt mit dem nach der Vorschrift von *Wojahn*¹³⁸ hergestellten gleichen Amin ergab keine Depression. Damit war die Identität der beiden Verbindungen erwiesen. Erhalten: 13,0 g (Theorie: 16,9 g), Ausbeute = 77,0%. Die Kristalle bildeten feine Nadelchen, die in Rosetten angeordnet waren.

Hydrochlorid: Es wurden wiederum 4 g desamins auf die gleiche Weise, wie beim Aethoxy-Derivat beschrieben, in das Hydrochlorid umgesetzt. Umkristallisation aus Aethylalkohol-Aether. Erhalten: 3,7 g reines Hydrochlorid. Fp: zuerst unter Aufschäumen klare Schmelze bei 78—80° C, dann erstarrte die Substanz wieder und schmolz ein zweites Mal bei 170° C. sehr scharf.

2-n-Butyloxy-4-amino-chinolin



In 3 Bombenrohren versetzten wir je 5 g 2-Chlor-4-amino-chinolin mit Lösungen, die je 1,2 g Natrium-Metall in 65 ccm absolutem Butylalkohol enthielten. Die zugeschmolzenen Rohre erhitzen wir während 24 Stunden auf 150° C. Nach dem Verdampfen des überschüssigen Butylalkohols wurde der trockene Rückstand mit Wasser versetzt und erschöpfend ausgeäthert. Wir entfärbten die gelbe Aetherlösung mit Aktivkohle und trockneten sie über Natriumsulfat. Nach dem Verdampfen des Aethers mussten die letzten Spuren des Butanols am Vakuum abgesaugt werden. Das zurückgebliebene Oel kristallisierte und konnte aus Ligroin umkristallisiert werden. Es entstanden feine weisse Kristall-Blättchen und zum Teil rosettenförmige Nadelchen. Der Misch-Schmelzpunkt mit der auf dem ersten Wege hergestellten Base ergab keine Depression. Erhalten: 16,0 g (Theorie: 18,2 g), Ausbeute = 88%. Zur Kontrolle wurde eine kleine Probe aus

Ligroin umkristallisiert und dann faserfrei zur Analyse präpariert.
 Fp: 85° C.

2,953 mg ergaben 0,348 ccm N₂ 22°/722 mm

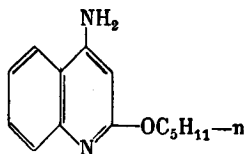
C ₁₃ H ₁₆ ON	ber. N	12,95%
(216, 274)	gef. N	12,95%

Hydrochlorid: Wir setzten wiederum 4 g Amin nach der Vorschrift, wie sie beim Aethyloxy-Derivat beschrieben ist (Seite 99), in das Hydrochlorid um. Aus Aethanol-Aether kristallisierten feine Kristallnadelchen. Erhalten: 3,5 g. Wir beobachteten wiederum einen Doppelschmelzpunkt bei 82—84° C unter Aufschäumen und bei 168 bis 170° C. Wir vermuteten, dass es sich um ein Di-chlorhydrat handelt, was die Mikroanalyse auch bestätigte. Das zweite Salzsäure-Molekül ist an den Kernstickstoff gebunden und geht beim Erhitzen frühzeitig weg. Dadurch wird das Di-chlorhydrat in das Mono-chlorhydrat verwandelt, das einen höheren Schmelzpunkt besitzt. Eine Probe kristallisierten wir aus Aethanol-Aether faserfrei zur Analyse.

18,30 mg ergaben 1,57 ccm N₂ 21°/728 mm

C ₁₃ H ₁₆ ON ₂ : 2 HCl	ber. N	9,68%
(289, 204)	gef. N	9,54%

2n-Amyloxy-4-amino-chinolin.



In 2 Bombenrohren erhitzen wir je 10 g 2-Chlor-4-amino-chinolin zusammen mit Lösungen von je 2,4 g Natrium-Metall in je 80 ccm absolutem n-Amylalkohol während 24 Stunden auf 150° C. Die Aufarbeitung geschah analog wie beim n-Butyloxy-Derivat. Hier war aber ein kleiner Teil des gereinigtenamins in Ligroin unlöslich und konnte abfiltriert werden. Er liess sich aus siedendem Toluol umkristallisieren und bildete schöne Nadeln mit dem Schmelzpunkt von 188° C. Ein Misch-Schmelzpunkt mit dem Ausgangs-Produkt zeigte

keine Depression, wodurch erwiesen war, dass es sich um 2-Chlor-4-amino-chinolin handelte. Bei der Berechnung der Ausbeute zogen wir die so erhaltenen 1,9 g des Ausgangsmaterials von den anfänglich verwendeten 20 g ab, was die Ausbeute verbesserte. Das gewünschte 2n-Amyloxy-4-amino-chinolin kristallisierte aus Ligroin in schönen weisglänzenden Blättchen. Fp: 120—122° C. Erhalten: 18,2 g (Theorie: 23,4 g), Ausbeute = 78%. Eine Probe kristallisierten wir nochmals um und präparierten sie faserfrei zur Analyse. Fp: 122° C.

13,91 mg ergaben 1,53 ccm N₂ 21°/722 mm

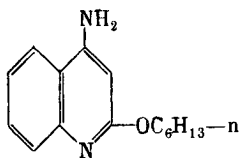
C ₁₄ H ₁₈ ON ₂	ber. N	12,16%
(230, 390)	gef. N	12,29%

Hydrochlorid: Wir führten 5 g Amin nach der beim Aethyloxy-Derivat beschriebenen Methode in das Di-chlorhydrat über. Es kristallisierte aus Alkohol-Aether in schönen Nadelchen. Fp: 178—179° C. Erhalten: 4,5 g. Eine kleine Menge präparierten wir faserfrei zur Analyse.

18,30 mg ergaben 0,310 ccm N₂ 21°/720

C ₁₄ H ₂₀ ON ₂ Cl ₂	ber. N	9,23%
(303, 230)	gef. N	9,11%

2n-Hexyloxy-4-amino-chinolin.



In 2 Bombenrohren setzten wir genau die gleichen Ansätze zusammen wie beim 2n-Amyloxy-Derivat. Nur die Temperatur war nicht gleich und wurde auf 180° C erhöht. Der Siedepunkt des n-Hexylalkohols beträgt 157° C. Um dennoch einen genügenden Druck im Bombenrohr zu erzielen, musste die Reaktionstemperatur über diesen Siedepunkt erhöht werden. Das entstandene Reaktionsgemisch konnten wir genau gleich aufarbeiten wie beim 2n-Amyloxy-Derivat. Das gereinigte Amin konnte aus Ligroin umkristallisiert werden, wobei auch

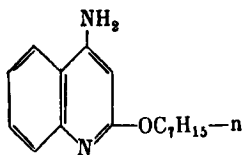
hier wieder ein kleiner Teil der Substanz in Ligroin unlöslich war und sich als unverändertes Ausgangsmaterial erwies. Es wurde aus Toluol umkristallisiert und wog 0,9 g. Das gewünschte 2n-Hexyloxy-4-amino-chinolin reinigten wir nochmals durch Kristallisation aus Ligroin und präparierten es dann faserfrei zur Analyse. Fp: 127—128° C. Erhalten: 16,9 g (Theorie: 26,1 g), Ausbeute = 46,5%.

21,14 mg ergaben 2,21 ccm N₂ 21,5°/724 mm

C ₁₈ H ₂₀ ON ₂	ber. N	11,46%
(244, 326)	gef. N	11,54%

Hydrochlorid: Es konnte genau wie bei den vorausgegangenen Derivaten aus 4 g Amin hergestellt werden. Erhalten: 3,8 g. Feine Nadelchen Fp: 187—188° C.

2n-Heptyloxy-4-amino-chinolin.



In einem Bombenrohr erhitzen wir 10 g 2-Chlor-4-amino-chinolin zusammen mit einer Lösung von 1,4 g Natrium-Metall in 80 ccm absolutem n-Heptylalkohol während 24 Stunden auf 210° C. Auch hier musste die Reaktionstemperatur über den Siedepunkt des Heptylalkohols erhöht werden, um im Bombenrohr einen erhöhten Druck zu erzeugen. Die Aufarbeitung und Reinigung geschah wie bei den vorausgegangenen Derivaten. Wir konnten wiederum 1,3 g unverändertes Ausgangsmaterial zurückgewinnen, während 9,5 g schöne weisse Kristall-Nadeln an 2n-Heptyloxy-4-amino-chinolin entstanden waren. Fp: 117—118° C. (Theorie: 12,7 g), Ausbeute = 75%. Ein kleiner Teil wurde aus Ligroin faserfrei zur Analyse präpariert. Fp: 118° C.

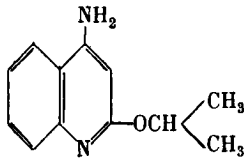
3,994 mg ergaben 0,390 ccm N₂ 19°/723 mm

3,688 mg ergaben 10,038 mg CO₂ und 2,832 mg H₂O

C ₁₆ H ₂₂ ON ₂	ber. N	10,84%	C	74,38%	H	8,58%
(258, 352)	gef. N	10,86%	C	74,28%	H	8,59%

Hydrochlorid: Auf die beschriebene Weise konnten wir 4 g Amin in das kristalline Di-chlorhydrat überführen. Erhalten: 3,7 g schöne, feine Nadelchen. Fp: 165—166° C.

2-iso-Propyloxy-4-amino-chinolin.



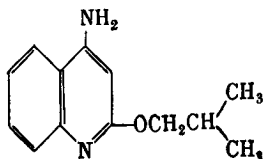
Wir erhitzen in einem Bombenrohr 10 g 2-Chlor-4-amino-chinolin mit einer Lösung von 1,4 g Natrium-Metall in 80 ccm absolutem iso-Propylalkohol während 24 Stunden auf 150° C. Die Aufarbeitung und Reinigung gelang auf die gleiche Weise wie beim 2n-Propyloxy-4-amino-chinolin. Hier konnten wiederum 1,1 g unverändertes Ausgangsmaterial zurückgewonnen werden, die bei der Berechnung der Ausbeute berücksichtigt wurden. Das gewünschte 2-iso-Propyloxy-4-amino-chinolin kristallisierte aus Ligroin in feinen Nadeln. Fp: 111—112° C. Erhalten: 7,0 g (Theorie: 10,1 g), Ausbeute = 69%. Eine kleine Probe kristallisierten wir faserfrei zur Analyse. Fp: 112° C.

19,43 mg ergaben 50,70 mg CO₂ und 11,98 mg H₂O

C ₁₂ H ₁₄ ON ₂	ber. C	71,26%	H	6,98%
(202, 248)	gef. C	71,21%	H	6,90%

Hydrochlorid: 4 g Amin setzten wir wie bei den vorausgegangenen Versuchen in das Di-Chlorhydrat um und erhielten 3,7 g rein weisse, körnige Kristalle. Fp: 110°/182—183° C. (Doppelschmelzpunkt).

2-iso-Butyloxy-4-amino-chinolin.



In einem Bombenrohr erhitzen wir 10 g 2-Chlor-4-amino-chinolin zusammen mit einer Lösung von 1,4 g Natrium-Metall in 60 ccm absolutem iso-Butylalkohol während 2 Tagen auf 150° C. In einem Vorversuch hatten wir festgestellt, dass die Reaktionsdauer von nur 24 Stunden ungenügende Ausbeuten liefert. Das Reaktionsprodukt wurde wie üblich aufgearbeitet und ergab 0,7 g reines Ausgangsmaterial und 8,9 g des gewünschten 2-iso-Butyloxy-chinolins. (Theorie: 10,6 g), Ausbeute = 84%. Fp: 77—79° C. Eine kleine Menge kristallisierten wir faserfrei zur Analyse. Feine Nadeln aus Ligroin Fp: 79—80° C.

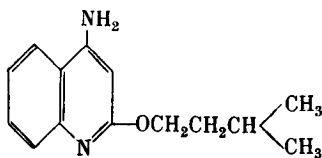
19,76 mg ergaben 2,35 ccm N₂ 23°/726 mm

20,80 mg ergaben 55,21 mg CO₂ und 14,05 mg H₂O

C ₁₃ H ₁₆ ON ₂	ber.	N 12,95%	C 72,19%	H 7,45%
(216, 274)	gef.	N 13,10%	C 72,44%	H 7,56%

Hydrochlorid: 5 g Amin konnten nach der bereits beschriebenen Methode in das Di-Chlorhydrat übergeführt werden. Erhalten: 4,5 g feines Kristallpulver. Fp: 104°/167—168° C (Doppelschmelzpunkt).

2-iso-Amyloxy-4-amino-chinolin.



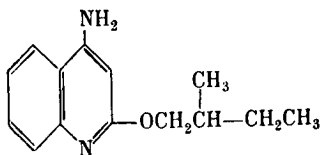
Wir setzten 15 g 2-Chlor-4-amino-chinolin zusammen mit einer Lösung von 2,8 g Natrium-Metall in 80 ccm absolutem iso-Amylalkohol während 24 Stunden und bei einer Temperatur von 150° C in einem Bombenrohr um. Die Aufarbeitung geschah wie bei den vorausgegangenen Versuchen, aber wir konnten hier kein unverändertes Ausgangsmaterial zurückgewinnen. Das gewünschte Amin wurde zweimal aus Ligroin umkristallisiert und ergab 14,0 g schöne weisse Nadeln. Fp: 75° C. (Theorie: 19,3 g), Ausbeute = 72%. Eine kleine Probe präparierten wir faserfrei zur Analyse. Fp: 75—76° C.

19,24 mg ergaben 2,14 ccm N₂ 21°/725 mm

C ₁₄ H ₁₈ ON ₂	ber.	N 12,16%
(230, 300)	gef.	N 12,28%

Hydrochlorid: 4,5 g Amin setzten wir wie in den vorangegangenen Versuchen in das kristalline Di-chlorhydrat um. Erhalten: 4,2 g feine Kristallnadeln. Fp: 84°/159—160° C. (Doppelschmelzpunkt).

2-(optisch aktives iso-Amyloxy)-4-amino-chinolin.



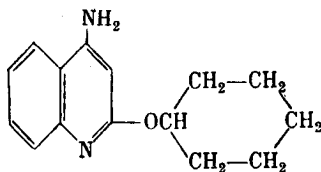
In einem Bombenrohr erhitzen wir 3 g 2-Chlor-4-amino-chinolin zusammen mit einer Lösung von 0,5 g Natrium-Metall in 50 ccm wasserfreiem optisch aktivem iso-Amylalkohol während 24 Stunden auf 150° C. Nach der üblichen Aufarbeitung konnten 0,9 g unverändertes Ausgangsmaterial zurückgewonnen werden. Das gesuchte Amin kristallisierte aus Ligroin in schönen weissen Blättchen. Fp. 82—83° C. Erhalten: 2,0 g (Theorie: 2,7 g), Ausbeute = 74%. Eine kleine Menge kristallisierten wir faserfrei zur Analyse. Fp: 83° C.

3,437 mg ergaben 0,379 ccm N₂ 21°/725 mm

C ₁₄ H ₁₈ ON ₂	ber. N	12,16%
(230, 300)	gef. N	12,22%

Hydrochlorid: 1,0 g Amin setzten wir nach der üblichen Methode in das Dichlorhydrat um. Erhalten: 0,7 g weisses Kristallpulver. Fp: 76°/155—156° C (Doppelschmelzpunkt).

2-Cyclohexyloxy-4-amino-chinolin.



Wir erhitzen 10 g 2-Chlor-4-amino-chinolin zusammen mit einer Lösung von 1,4 g Natrium-Metall in 90 ccm absolutem Cyclohexyl-

alkohol während 24 Stunden im Bombenrohr auf eine Temperatur von 190° C. Auch hier musste die Reaktionstemperatur über den Siedepunkt des Cyclohexanols (161° C) erhöht werden, um im Rohr einen Druck zu erzeugen. Die Aufarbeitung und Reinigung gelang auf die gleiche Weise wie bei den übrigen Derivaten. Wir konnten wiederum 1,1 g reines Ausgangsmaterial zurückgewinnen. Das gewünschte Amin kristallisierte aus Ligroin in schönen weissen Kristall-Blättchen. Fp: 124—125° C. Erhalten: 7,7 g (Theorie: 12,1 g), Ausbeute = 63%. Eine Probe wurde faserfrei zur Analyse präpariert. Fp: 125° C.

3,560 mg ergaben 0,373 ccm N₂ 19°/723 mm

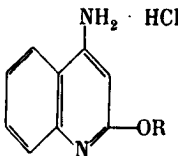
C ₁₅ H ₁₈ ON ₂	ber. N	11,56%
(242, 310)	gef. N	11,65%

Hydrochlorid: Auf die gleiche Weise, wie in den früheren Beispielen beschrieben worden ist, setzten wir 4 g Amin in das Di-chlorhydrat um. Erhalten: 2,0 g. Fp: 196—198° C.

Die oben beschriebenen Di-chlorhydrate der 2-Alkoxy-4-amino-chinoline zeigten im allgemeinen keine lokalanästhetische Wirksamkeit auf der Zunge. Nur das 2n-Amyloxy- und das 2-iso-Amyloxy-4-amino-chinolin-dichlorhydrat erzeugten eine ganz schwache anästhesierende Wirkung auf der Zungenspitze. Wie wir im theoretischen Teil beschrieben haben, erwarteten wir von diesen Derivaten tuberkulostatische Wirksamkeiten. Die Daten dieser Verbindungen sind in folgender Tabelle 16 zusammengestellt:

Tabelle 16.

Die Hydrochloride des 2-Alkoxy-4-amino-chinolins

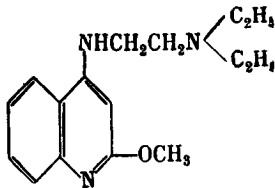
								
Aether-Rest R	Fp. freie Base	Fp. Hydro- chlorid	Mikroanalysen der freien Basen					
			% N ber.	% N gef.	% C ber.	% C gef.	% H ber.	% H gef.
CH ₃	Kp _{0,05} -135 ⁰	172 ⁰	12,25*	12,26*				
C ₂ H ₅	127 ⁰	118 ⁰	14,88	14,91				
n-C ₃ H ₇	79 ⁰	78/160 ⁰	13,85	13,93				
n-C ₄ H ₉	85 ⁰	82/170 ⁰	12,95	12,95	72,19	72,45	7,46	7,42
n-C ₅ H ₁₁	122 ⁰	179 ⁰	12,16	12,29				
n-C ₆ H ₁₃	128 ⁰	188 ⁰	11,46	11,54				
n-C ₇ H ₁₅	118 ⁰	166 ⁰	10,84	10,86	74,38	74,28	8,58	8,59
i-C ₃ H ₇	112 ⁰	110/183 ⁰			71,26	71,21	6,98	6,90
i-C ₄ H ₉	79 ⁰	104/168 ⁰	12,95	13,10	72,19	72,44	7,45	7,56
i-C ₅ H ₁₁	76 ⁰	84/160 ⁰	12,16	12,28				
o. a. i-C ₆ H ₁₁	83 ⁰	76/156 ⁰	12,16	12,22				
Cyclohexyl-	125 ⁰	198 ⁰	11,56	11,65				
Allyl-	75 ⁰	145 ⁰	13,99	14,03				

*) Analyse des Hydrochlorids

3. Herstellung der Endprodukte der Gruppe 1:

2-Alkoxy-4-(diäthyl-amino-äthyl)-
amino-chinolin-Hydrochloride

2-Methoxy-4-(diäthylaminoäthyl)-amino-
chinolin



In einem Bombenrohr lösten wir 2 g 2-Methoxy-4-amino-chinolin in 60 ccm absolutem Benzol auf und setzten 0,8 g wasserfreie Pottasche

als Kondensationsmittel hinzu. Zu diesem Gemisch setzten wir 1,6 g frisch destilliertes Diäthylaminoäthylchlorid und schmolzen das Rohr zu. Die letztgenannte Verbindung stellten wir nach der Methode von *Slotta* und *Bechnisch*¹³⁹ her, indem wir Diäthylaminoäthanol mit Thionylchlorid chlorierten und das entstandene Hydrochlorid in die freie Base überführten. Nach dem völligen Erkalten des während 24 Stunden auf 150° C erhitzten Bombenrohres, hatte sich eine gelbe Masse ausgeschieden. Aus dem Reaktionsgemisch dampften wir das Benzol am Vakuum ein, lösten den Rückstand mit verdünnter Salzsäure auf. Diese Lösung konnte durch Ausschütteln mit Aether von den nicht basischen Nebenprodukten befreit werden. Sie wurde mit Aktivkohle entfärbt und durch Zusatz von fester Soda die Base ausgeschieden. Diese extrahierten wir mit Aether und trockneten die Aetherlösung über Natriumsulfat. Nach dem Verdampfen des Aethers blieb ein gelbes Oel zurück, das zweimal in einem *Hickmann*-Kolben am Hochvakuum destilliert wurde. Erhalten: 0,95 g. (Theorie: 3,1 g), Ausbeute=30,5%. Zur Analyse destillierten wir 0,25 g des Oeles in einem kleinen Kragenkölbchen am Hochvakuum. Die Oeffnung eines Analysenröhrchens wurde zu einer Kapillare ausgezogen und das Röhrchen mit der Kapillar-Oeffnung nach unten in die im Kragenansatz des Kölbchens befindliche destillierte Base gestellt. Durch Evakuieren des Kragenkölbchens wurde die Luft aus dem Analysenröhrchen verdrängt, in das beim Aufheben des Vakuums die flüssige Base hereingesogen wurde. Auf diese Weise konnte die flüssige Base völlig faserfrei und rein erhalten werden. $K_p/0,005 \text{ mm} = 110\text{--}112^\circ \text{C}$ $K_p/0,05 \text{ mm} = 142^\circ \text{C}$

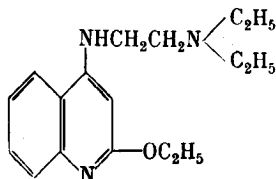
12,36 mg ergaben 31,88 mg CO₂ und 8,82 mg H₂O

C ₁₆ H ₂₃ ON ₃	ber. C	70,29%	H	8,48%
(273, 358)	gef. C	70,39%	H	7,95%

Hydrochlorid: Wir behandelten 0,6 g des Amins in ätherischer Lösung mit trockenem Salzsäure-Gas und stellten das Hydrochlorid, wie beim 2-Aethyloxy-4-amino-chinolin-Hydrochlorid beschrieben, her. Es entstanden feine, weisse Kristalle, die nochmals aus Aethylalkohol-Aether umkristallisiert werden mussten. Erhalten: 0,2 g. Fp: 139 bis 142° C.

¹³⁹ *Slotta* und *Bechnisch*, Ber. 68, 758 (1935).

2-Aethyloxy-4-(diäthylaminoäthyl)-
amino-chinolin.



5 g 2-Aethyloxy-4-amino-chinolin lösten wir in einem Bombenrohr mit 60 ccm absolutem Benzol auf, setzten 1,85 g entwässerte Potasche und 3,7 g frisch destilliertes Diäthylaminoäthylchlorid hinzu und schmolzen das Rohr zu. Nachdem es während 24 Stunden auf 150° C erhitzt worden war, konnte das Reaktionsgemisch genau gleich wie das Methoxy-Derivat aufgearbeitet werden. Es entstand wieder ein hellgelbes Oel, das zweimal am Hochvakuum destilliert werden musste. Erhalten: 3,2 g (Theorie: 8,6 g), Ausbeute = 37%. In einem Kragenkölbchen destillierten wir eine Probe zur Analyse.

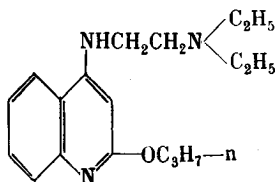
$K_p/0,05 \text{ mm} = 166^\circ \text{ C}$

3,646 mg ergaben 0,515 mg CO_2 und 2,812 mg H_2O

$\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{ON}_3$	ber. C	71,04%	H	8,76%
(287, 394)	gef. C	71,22%	H	8,63%

Hydrochlorid: 2,8 g des Amins wurden wie beim Methoxy-Derivat in das kristalline Chlorhydrat übergeführt. Es entstanden feine, weisse Nadelchen. Fp: 131/177—179° C (Doppelschmelzpunkt). Erhalten: 1,2 g.

2n-Propyloxy-4-(diäthylaminoäthyl)-
amino-chinolin.



In einem Bombenrohr lösten wir 4 g 2n-Propyloxy-4-amino-chinolin in 60 ccm absolutem Benzol auf, setzten 1,4 g Pottasche und 2,7 g Diäthylaminoäthylchlorid hinzu und verschlossen das Rohr. Wir er-

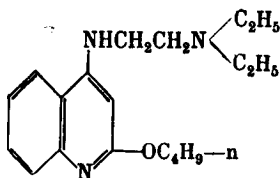
hitzten es während 24 Stunden auf 150° C und konnten es wie bei den obigen Beispielen aufarbeiten. Das erhaltene Oel musste noch zweimal am Hochvakuum destilliert werden. Erhalten: 2,5 g (Theorie: 6 g), Ausbeute = 42%. $K_p/0,05 \text{ mm} = 151^\circ \text{ C}$

Hydrochlorid: Wir stellten nach der üblichen Methode das kristalline Hydrochlorid her und kristallisierten es aus Aethanol-Aether um. Es entstanden weisse, hygroskopische Kristalle. Fp: 165—167° C. Erhalten: 1 g. Einen kleinen Teil präparierten wir faserfrei zur Analyse, deren Resultate auf ein Di-chlorhydrat mit einem Mol Kristallwasser hindeutet. Fp: 166—167° C.

4,070 mg ergaben 8,270 mg CO₂ und 2,899 mg H₂O

C ₁₈ H ₂₇ ON ₃ · 2 HCl + H ₂ O	ber. C 55,10%	H 7,96%
(392, 266)	gef. C 55,06%	H 7,92%

2-n-Butyloxy-4-(diäthylaminoäthyl)-
amino-chinolin.



4 g 2-n-Butyloxy-4-amino-chinolin lösten wir in einem Bombenrohr mit 60 ccm absolutem Benzol auf, setzten 1,3 g Pottasche und 2,5 g Diäthylaminoäthylchlorid hinzu und verschlossen das Rohr. Es wurde während 24 Stunden auf 150° C erhitzt. Die Aufarbeitung und Reinigung des Reaktionsgemisches geschah wie bei den vorausgegangenen Beispielen. Nach zweimaliger Hochvakuum-Destillation erhielten wir 2,1 g eines hellgelben Oeles. (Theorie: 5,8 g), Ausbeute = 36%.

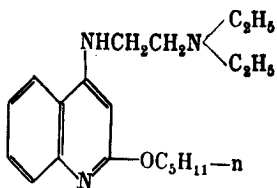
$K_p/0,05 \text{ mm} = 160^\circ \text{ C}$

Hydrochlorid: 1,8 g Amin setzten wir nach der bekannten Methode in das Hydrochlorid um und erhielten ein weisses Kristallpulver, das noch zwei Mal aus Alkohol-Aether umkristallisiert werden musste. Erhalten: 1,1 g. Fp: 125—127° C. Die Kristalle waren sehr hygroskopisch. Eine kleine Probe kristallisierten wir aus Alkohol-Aether faserfrei zur Analyse um. Fp: 126—127° C.

2,672 mg ergaben 7,560 mg CO₂ und 2,651 mg H₂O

C₁₉H₂₉ON₃ · 2 HCl + H₂O ber. C 56,15% H 8,19%
 (406, 392) gef. C 56,19% H 8,08%

2-n-Amyloxy-4-(diäthylaminoäthyl)-
 amino-chinolin.



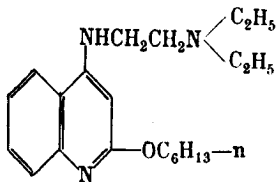
Wir lösten in einem Bombenrohr 4 g 2-n-Amyloxy-4-amino-chinolin in 60 ccm absolutem Benzol auf und setzten 1,3 g Pottasche und 2,4 g Diäthylaminoäthylchlorid zu. Das verschlossene Rohr wurde dann während 24 Stunden auf 150° C erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung entstand ein hellgelbes Oel, das zweimal im Hochvakuum destilliert werden musste. Erhalten: 2,2 g (Theorie: 5,7 g), Ausbeute = 38%. Eine kleine Probe destillierten wir faserfrei zur Analyse. Kp/0,05 mm = 166° C.

3,650 mg ergaben 9,731 mg CO₂ und 3,073 mg H₂O

C₂₀H₃₁ON₃ ber. C 72,90% H 9,48%
 (329, 427) gef. C 72,76% H 9,42%

Hydrochlorid: Wie in den vorangegangenen Beispielen setzten wir 1,8 g Amin in das Hydrochlorid um und erhielten weisse, hygroskopische Kristalle, die noch zweimal aus Alkohol-Aether umkristallisiert werden mussten. Erhalten: 1 g. Fp: 140—142° C.

2-n-Hexyloxy-4-(diäthylaminoäthyl)-
 amino-chinolin.



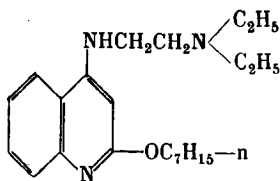
4 g 2-n-Hexyloxy-4-amino-chinolin wurden zusammen mit 60 ccm absolutem Benzol, 1,2 g Pottasche und 2,3 g Diäthylaminoäthyl-chlorid in einem Bombenrohr während 24 Stunden auf 150° C erhitzt. Nach der bekannten Aufarbeitung entstand ein gelbes Oel, das zweimal im Hochvakuum destilliert werden musste. Erhalten: 2,0 g (Theorie: 5,6 g). Ausbeute = 35%, $K_p/0,05 \text{ mm} = 172^\circ \text{ C}$.

Hydrochlorid: Wir stellten aus 2 g Amin das Hydrochlorid nach der bekannten Methode her und erhielten 1,4 g weisse, nadelförmige Kristalle, die sehr hygroskopisch waren. Sie wurden aus Alkohol-Aether umkristallisiert. Fp: 105—107° C. Eine kleine Probe wurde nochmals umkristallisiert und dann faserfrei zur Analyse präpariert. Fp: 106 bis 107° C.

3,486 mg ergaben 7,582 mg CO_2 und 2,648 mg H_2O

$\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{ON}_3 \cdot 2 \text{HCl} + \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$	ber. C	59,28%	H	8,53%
(425, 436)	gef. C	59,36%	H	8,50%

2-n-Heptyloxy-4-(diäthylaminoäthyl)-
amino-chinolin.



Wir versetzten 3,5 g 2-n-Heptyloxy-4-amino-chinolin mit 60 ccm absolutem Benzol, 1,9 g frisch destilliertem Diäthylaminoäthylchlorid und 0,95 g wasserfreier Pottasche. Das verschlossene Rohr erhitzen wir dann während 24 Stunden auf 150° C und arbeiteten die Base nach bekannter Weise auf. Das hellgelbe Oel wurde zweimal im Hochvakuum destilliert. Erhalten: 1,2 g (Theorie: 4,8 g), Ausbeute = 25%. $K_p/0,05 \text{ mm} = 182^\circ \text{ C}$.

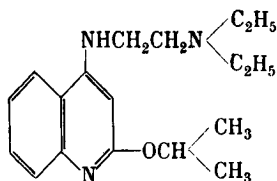
Eine kleine Probe destillierten wir faserfrei zur Analyse.

3,562 mg ergaben 9,568 mg CO_2 und 2,968 mg H_2O

$\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{ON}_3$	ber. C	73,90%	H	9,86%
(357, 524)	gef. C	73,31%	H	9,32%

Hydrochlorid: Wir stellten wiederum auf die bekannte Weise aus 1 g Amin das Hydrochlorid her. Die Kristallisation trat erst nach 3-tägigem Stehen im Eisschrank ein. Die stark hygroskopischen weissen Kristalle kristallisierten wir noch zweimal aus Alkohol-Aether um. Erhalten: 0,2 g, Fp: 113—114° C.

2-iso-Propyloxy-4-(diäthylaminoäthyl)-
amino-chinolin.



Wir erhitzten 3 g 2-n-Propyloxy-4-amino-chinolin zusammen mit 60 ccm absolutem Benzol, 1,2 g Pottasche und 2,5 g Diäthylamino-äthylchlorid während 24 Stunden im Bombenrohr auf eine Temperatur von 150° C. Nach der üblichen Aufarbeitung entstand ein gelbes Oel, das noch zweimal im Hochvakuum destilliert werden musste. Erhalten: 1,6 g (Theorie: 4,4 g), Ausbeute = 36%. Eine kleine Probe wurde im Hochvakuum zur Analyse destilliert. Kp/0,05 mm = 147° C.

3,342 mg ergaben 8,751 mg CO₂ und 2,421 mg H₂O

C ₁₈ H ₂₇ ON ₃	ber. C	71,72%	H	9,02%
(301,420)	gef. C	71,47%	H	8,11%

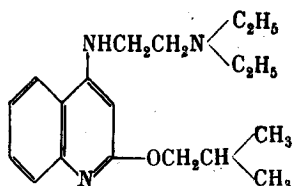
Das Analysenpräparat wurde noch ein zweites Mal im Hochvakuum destilliert, wobei der Siedepunkt unverändert blieb. Die neuerliche Analyse zeigte folgende Werte:

3,486 mg ergaben 9,087 mg CO₂ und 2,665 mg H₂O

ber. C	71,72%	H	9,02%
gef. C	71,15%	H	8,55%

Hydrochlorid: Es wurde auf bekannte Weise aus 1,4 g Amin hergestellt, wobei weisse feinkörnige Kristalle entstanden, die sehr hygroskopisch waren. Fp: 162—164° C. Erhalten: 1,2 g.

2-iso-Butyloxy-4-(diäthylaminoäthyl)-
amino-chinolin.



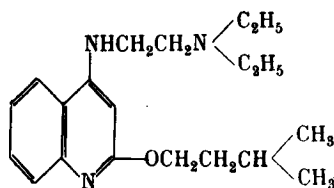
In einem Bombenrohr mischten wir 5,5 g 2-iso-Butyloxy-4-amino-chinolin, 60 ccm absolutes Benzol, 1,8 g wasserfreie Pottasche und 3,6 g Diäthylaminoäthylchlorid und erhitzen das geschlossene Rohr während 24 Stunden auf 150°. Nach der üblichen Aufarbeitung musste das Öl zweimal im Hochvakuum destilliert werden. Erhalten: 3,0 g (Theorie: 8,0 g), Ausbeute = 37%. Eine kleine Probe destillierten wir sorgfältig und faserfrei zur Analyse. $K_p/0,05 \text{ mm} = 156^\circ \text{ C}$.

3,477 mg ergaben 9,208 mg CO_2 und 2,829 mg H_2O

$\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{ON}_3$	ber. C 72,33%	H 9,26%
(315, 446)	gef. C 72,37%	H 9,10%

Hydrochlorid: Wir stellten aus 2,5 g Amin nach der üblichen Methode das Hydrochlorid her und erhielten dabei weisse, hygroskopische Kristalle von körnigem Aussehen. $\text{Fp}: 137\text{--}139^\circ \text{ C}$. Erhalten: 1,8 g.

2-iso-Amyloxy-4-(diäthylaminoäthyl)-
amino-chinolin.



5,5 g 2-iso-Amyloxy-4-amino-chinolin schlossen wir zusammen mit 60 ccm absolutem Benzol, 1,7 g wasserfreier Pottasche und 3,4 g frisch destilliertem Diäthylaminoäthylchlorid in einem Bombenrohr ein und erhitzen es während 24 Stunden auf 150° C. Das Reaktionsprodukt konnte auf die bekannte Weise aufgearbeitet werden und ergab ein gelbes Öl. Dieses musste zweimal am Hochvakuum destilliert werden. Erhalten: 2,0 g (Theorie: 7,9 g), Ausbeute = 25%. Eine kleine Probe destillierten wir am Hochvakuum faserfrei zur Analyse. $K_p/0,05 \text{ mm} = 177^\circ \text{ C}$.

4,482 mg ergaben 11,989 mg CO₂ und 3,621 mg H₂O

C₂₀H₃₁ON₃ ber. C 72,90% H 9,48%
(329,427) gef. C 73,00% H 9,04%

Hydrochlorid: Aus 1,7 Amin erhielten wir auf die bekannte Weise 1 g kristallines Hydrochlorid, das zur Reinigung noch zweimal aus Alkohol-Aether unkristallisiert werden musste. Fp: 124—126° C.

Die lokalanästhetische Wirksamkeit der vorstehenden 10 Verbindungen wurde auf der eigenen Zungenspitze bestimmt. Hierbei liessen wir eine kleine Messerspitze voll des Hydrochlorids auf der Zungenspitze zergehen. Mit Ausnahme der 2-Methoxy-Verbindung trat nach 5 Minuten bei allen Derivaten eine starke Anästhesie ein. Es konnte eine deutliche Steigerung der Dauer und der Intensität dieser anästhetischen Wirkung mit zunehmender Grösse des Aether-Restes dieser Verbindungen festgestellt werden. In der folgenden Tabelle 17 sind diese selbst bestimmten ungefähren Wirksamkeiten und die Daten der hergestellten 10 Derivate aufgeführt.

Tabelle 17.

Zungentest auf Anästhesie-Wirkung und physikalische Daten der Hydrochloride des 2-Alkoxy-4-(diäthylaminoäthyl)-amino-chinolins.

Aether-rest R	Kp 0,05 mm Base	Fp. Hydrochlorid	Analysen der Basen				Zungentest auf Anästhesie
			% C ber.	% C gef.	% H ber.	% H gef.	
CH ₃ —	142°	139—142°	70,29	70,39	8,48	7,95	—
C ₂ H ₅ —	166°	131—179°	71,04	71,22	8,76	8,63	+
n—C ₃ H ₇ —	151°	165—167°	55,10	55,06*	7,96	7,92*	++
n—C ₄ H ₉ —	160°	125—127°	56,15	56,19*	8,19	8,08*	+++
n—C ₅ H ₁₁ —	166°	140—141°	72,90	72,76	9,48	9,42	++++
n—C ₆ H ₁₃ —	172°	105—107°	59,28	59,36*	8,53	8,50*	++++
n—C ₇ H ₁₅ —	182°	113—114°	73,90	73,31	9,86	9,32	++++
i—C ₃ H ₇ —	147°	162—164°	71,72	71,47	9,02	8,55	+
i—C ₄ H ₉ —	156°	137—139°	72,33	72,37	9,26	9,10	++
i—C ₅ H ₁₁ —	177°	124—126°	72,90	73,00	9,48	9,04	+++

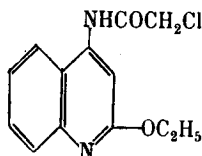
*) Analyse der Hydrochloride

4. Herstellung der Endprodukte der Gruppe 2:

2-Alkoxy-4-(diäthylamino-acetyl)- amino-chinoline.

a) Chloracetyl-Derivate der 2-Alkoxy-4- amino-chinoline.

2-Aethyloxy-4-(chloracetyl)-amino-chinolin



3,5 g 2-Aethyloxy-4-amino-chinolin lösten wir in einem 250 ccm fassenden Rundkolben mit eingeschlifffenen Rückflusskühler in 60 ccm absolutem Aceton auf und setzten 0,98 g wasserfreie Soda zu. Unter guter Eiskühlung liessen wir nun tropfenweise reines Chloracetyl-chlorid zufließen (2,1 g). Dabei fiel sofort eine gelbliche Masse aus. Das Reaktionsgemisch wurde während 2 Stunden auf dem Wasserbad am Rückfluss zum Sieden erhitzt und darauf das Lösungsmittel am Vakuum völlig weggedampft. Den trockenen Rückstand versetzten wir mit Wasser und extrahierten das Gemisch mit Aether. Die Aetherlösung wurde neutral gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Entfärben mit Aktivkohle dampften wir den Aether ab und lösten den Rückstand in heissem Methanol. Diese Lösung engten wir auf der Platte etwas ein und setzten einige Tropfen Wasser bis zur Trübung zu. Beim Erkalten kristallisierte dann das 2-Aethyloxy-4-(chloracetyl)-amino-chinolin in langen Nadeln aus.

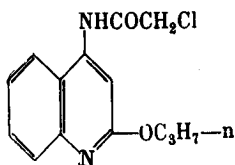
Aus den Waschwassern des Aetherauszeuges, die beim Ausschütteln des rohen Reaktionsgemischs erhalten wurden, konnte durch Zugabe von wenig kalzinierter Soda die nicht umgesetzte freie Ausgangs-Base ausgefällt werden. Sie wurde in Aether aufgenommen, die Aetherlösung mit Kohle entfärbt, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand konnte aus Ligroin umkristallisiert werden und ergab 0,5 g reines 2-Aethyloxy-4-amino-chinolin mit dem $F_p = 127^\circ \text{C}$. Der Misch-Schmelzpunkt mit dem Ausgangsmaterial zeigte keine Depression.

Das 2-Aethyloxy-4-(chloracetyl)-amino-chinolin kristallisierten wir zweimal aus Methanol-Wasser um und erhielten 3,9 g schöne weisse Kristalle. Fp: 159—160° C. Erhalten: 3,9 g. Zur Berechnung der Ausbeute konnten die zurückgewonnenen 0,5 g des Ausgangsmaterials von der anfänglich verwendeten Menge abgezogen werden. (Theorie: 4,2 g), Ausbeute = 93%. Eine kleine Probe kristallisierten wir faserfrei zur Analyse. Fp: 160—161° C.

19,24 mg ergaben 41,52 mg CO₂ und 8,34 mg H₂O

C ₁₃ H ₁₃ O ₂ N ₂ Cl	ber. C 58,99%	H 4,95%
(264, 707)	gef. C 58,89%	H 4,85%

2-n-Propyloxy-4-(chloracetyl)-
amino-chinolin.

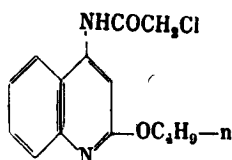


Wir lösten 5 g 2-n-Propyloxy-4-amino-chinolin in 60 ccm absolutem Aceton, setzten 1,3 g wasserfreie Soda und dann unter gutem Kühlen tropfenweise 2,77 g Chloracetyl-chlorid hinzu. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden auf dem Wasserbad am Rückfluss gekocht und dann genau gleich wie die Aethyloxy-Verbindung aufgearbeitet. Aus Methanol-Wasser kristallisierten 5,2 g schöne nadelförmige Kristalle. Aus dem Waschwasser der Aetherlösung konnte auch hier wieder 0,8 g reines Ausgangsprodukt zurückgewonnen werden, was wir bei der Berechnung der Ausbeuten berücksichtigten. Erhalten: 5,2 g (Theorie: 5,8 g). Ausbeute = 90%. Eine Probe wurde zweimal aus Methanol-Wasser umkristallisiert und dann faserfrei zur Analyse präpariert. Fp: 140 bis 141° C.

3,808 mg ergaben 8,401 mg CO₂ und 1,873 mg H₂O

C ₁₄ H ₁₅ O ₂ N ₂ Cl	ber. C 60,32%	H 5,42%
(278, 733)	gef. C 60,21%	H 5,50%

2-n-Butyloxy-4-(chloracetyl)-
amino-chinolin.

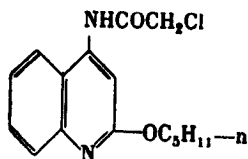


Zu einer Lösung von 2,8 g 2-n-Butyloxy-4-amino-chinolin in 60 ccm absolutem Aceton setzten wir 0,7 g wasserfreie Soda und tropften dann unter guter Kühlung mit Eis-Kochsalz langsam 1,45 g reines Chloracetylchlorid hinzu. Ein gelber Niederschlag bildete sich dabei sofort. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden auf dem Wasserbad am Rückfluss gekocht. Die Aufarbeitung und Kristallisation erfolgte wie beim Aethyloxy-Derivat. Es konnte wiederum 0,4 g reines Ausgangsprodukt zurückgewonnen werden. Das gewünschte Derivat kristallisierte aus Methanol-Wasser in schönen weissen Kristallnadeln. Fp: 138—139° C. Erhalten: 3,0 g (Theorie: 3,3 g), Ausbeute=91%. Eine Probe wurde faserfrei zur Analyse präpariert. Fp: 138—139° C.

20,28 mg ergaben 45,66 mg CO₂ und 10,66 cm H₂O

C ₁₅ H ₁₇ O ₂ N ₂ Cl	ber. C	61,53%	H	5,85%
(292, 759)	gef. C	61,44%	H	5,88%

2-n-Amyloxy-4-(chloracetyl)-
amino-chinolin.



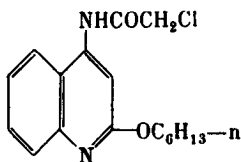
Wir lösten 2,5 g 2-n-Amyloxy-4-amino-chinolin in 60 ccm absolutem Aceton, setzten 0,6 g wasserfreie Soda zu und liessen dann unter guter Eiskühlung tropfenweise 1,3 g Chloracetylchlorid zufließen. Nach 2-stündigem Kochen auf dem Wasserbad wurde das Reaktionsgemisch wie beim Aethyloxy-Derivat aufgearbeitet. Wir konnten hier 0,3 g

Ausgangsmaterial zurückgewinnen. Das gewünschte Produkt kristallisierte aus Methanol-Wasser in schönen, weissen Nadeln aus. Fp: 133—134° C. Erhalten: 2,5 g (Theorie: 2,9g), Ausbeute = 86%. Eine kleine Probe kristallisierten wir faserfrei zur Analyse: Fp: 134° C.

3,678 mg ergaben 8,403 mg CO₂ und 1,983 mg H₂O

C ₁₆ H ₁₉ O ₂ N ₂ Cl	ber. C 62,63%	H 6,24%
(306,785)	gef. C 62,35%	H 6,03%

2-n-Hexyloxy-4-(chloracetyl)-
amino-chinolin

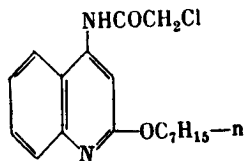


3 g 2-n-Hexyloxy-4-amino-chinolin lösten wir in 100 ccm absolutem Aceton, setzten 0,66 g kalziierte Soda hinzu und liessen unter guter Eiskühlung langsam 1,45 g Chloracetylchlorid hinzufliessen. Das Reaktionsgemisch kochten wir dann während 2 Stunden auf dem Wasserbad und konnten das gewünschte Produkt genau gleich wie das Aethoxy-Derivat aufarbeiten. Es wurden 0,5 g reines Ausgangsprodukt zurückgewonnen. Das gewünschte Derivat kristallisierte aus Methanol-Wasser in schönen weissen Kristallnadeln. Erhalten: 2,8 g (Theorie: 3,3 g), Ausbeute = 85%. Fp: 132—133° C. Eine Probe wurde faserfrei zur Analyse präpariert. Fp: 133° C.

20,74 mg ergaben 48,25 mg CO₂ und 11,66 mg H₂O

C ₁₇ H ₂₁ O ₂ N ₂ Cl	ber. C 63,64%	H 6,59%
(320,811)	gef. C 63,49%	H 6,30%

2-n-Heptyloxy-4-(chloracetyl)-
amino-chinolin



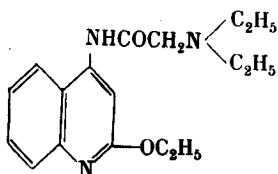
Wir lösten 4 g 2-n-Heptyloxy-4-amino-chinolin in 100 ccm absolutem Aceton, setzten 0,84 g wasserfreie Soda zu und tropften unter guter Eiskühlung 1,74 g Chloracetylchlorid zu. Nachdem das Reaktionsgemisch 2 Stunden auf dem Wasserbad gekocht worden war, wurde es genau wie die vorangegangenen Derivate aufgearbeitet und gereinigt. Wir erhielten 0,8 g reines Ausgangsmaterial zurück, während das gewünschte Produkt in schönen, weissen Kristallnadeln aus Methanol-Wasser kristallisierte. Fp: 126—127° C. Erhalten: 3,7 g. (Theorie: 4,1 g). Ausbeute = 90%. Eine kleine Probe wurde faserfrei zur Analyse präpariert: Fp: 127° C.

14,10 mg ergaben 33,16 mg CO₂ und 8,59 mg H₂O

C ₁₈ H ₂₃ O ₂ N ₂ Cl	ber. C	64,56%	H	6,92%
(334, 837)	gef. C	64,18%	H	6,82%

b) Umsetzung der Chloracetyl-Derivate
mit Diäthylamin

2-Aethoxy-4-(diäthylamino-acetyl)-
amino-chinolin



Wir erhitzen 2,5 g 2-Aethoxy-4-(chloracetyl)-amino-chinolin mit 15 g Diäthylamin während 3 Stunden auf dem Wasserbad. Das überschüssige Diäthylamin wurde am Vakuum weggedampft und der trockene Rückstand mit Wasser und Aether versetzt. Zur Bindung der bei der Reaktion entstandenen Salzsäure setzten wir 0,5 g Pottasche zu, wodurch die Base vollständig ausgefällt wurde und mit Aether erschöpfend extrahiert werden konnte. Die Aetherlösung wurde neutral gewaschen, mit Aktivkohle entfärbt und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Verdampfen des Aethers blieb ein gelbes Oel zurück, das aus Methanol-Wasser in rosettenförmigen Nadelchen kristalli-

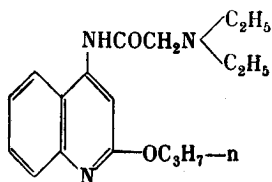
sierte. Fp: 58—60° C. Erhalten: 2,0 g (Theorie: 2,7 g), Ausbeute = 74%. Zur weiteren Reinigung kristallisierten wir die Substanz noch einmal um und präparierten eine Probe faserfrei zur Analyse. Fp: 59—60° C.

17,94 mg ergaben 44,34 mg CO₂ und 12,09 mg H₂O

C ₁₇ H ₂₃ O ₂ N ₃	betr. C	67,74%	H	7,69%
(301, 378)	gef. C	67,45%	H	7,55%

Hydrochlorid: Aus 1,5 g Amin stellten wir das Hydrochlorid nach der auf Seite 99 beschriebenen Methode her. Wir erhielten 1 g feine, weisse Kristalle. Fp: 185—188° C.

2-n-Propyloxy-4-(diäthylamino-acetyl)-
amino-chinolin



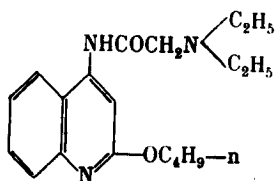
3,5 g 2-n-Propyloxy-4-(chloracetyl)-amino-chinolin erhitzen wir mit 20 g Diäthylamin während 3 Stunden auf dem Wasserbad. Die Aufarbeitung geschah wie beim vorangegangenen Beispiel. Nach dem Abdampfen des Aethers blieb ein gelbes Oel zurück, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Es wurde im Hochvakuum zweimal destilliert. Erhalten: 2,7 g (Theorie: 3,9 g), Ausbeute = 69%. Wir destillierten eine kleine Probe in einem Kragenkölbchen faserfrei zur Analyse. Kp/0,05 mm = 158° C.

3,788 mg ergaben 9,525 mg CO₂ und 2,644 mg H₂O

C ₁₈ H ₂₅ O ₂ N ₃	ber. C	68,54%	H	7,99%
(315, 404)	gef. C	68,62%	H	7,81%

Hydrochlorid: Wir setzten 2,5 g Amin auf die übliche Weise in das Hydrochlorid um. Es kristallisierte in feinen, weissen Kristallen. Erhalten: 1,5 g. Fp: 200—201° C.

2-n-Butyloxy-4-(diäthylamino-acetyl)-
amino-chinolin



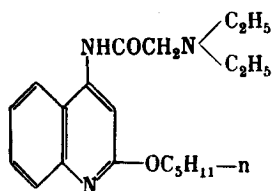
Zu 2,5 g 2-n-Butyloxy-4-(chloracetyl)-amino-chinolin setzten wir 15 g reines Diäthylamin und erhitzen das Gemisch während 3 Stunden auf dem Wasserbad. Nach der üblichen Aufarbeitung konnte die reine Base aus Methanol-Wasser kristallisiert werden. Erhalten: 2,1 g schöne, weisse Kristalle. (Theorie: 2,8 g), Ausbeute = 75%. Eine kleine Probe wurde faserfrei zur Analyse präpariert. Fp: 38—39° C.

16,06 mg ergaben 1,81 ccm N₂ 19°/729 mm

C ₁₉ H ₂₇ O ₂ N ₃	ber. N 12,76%
(329,430)	gef. N 12,64%

Hydrochlorid: Aus 2,0 g Amin erhielten wir 1 g weisse, hygroskopische Kristalle mit dem Schmelzpunkt von 178—179° C. Die Herstellung des Hydrochlorids gelang gleich wie beim Aethyloxy-Derivat.

2-n-Amyloxy-4-(diäthylamino-acetyl)-
amino-chinolin



Wir erhitzen 1,9 g 2-n-Amyloxy-4-(chloracetyl)-amino-chinolin zusammen mit 10 g Diäthylamin während 3 Stunden auf dem Wasserbad. Das Rohprodukt wurde wie bei den obigen Beispielen aufgearbeitet und aus Methanol-Wasser umkristallisiert. Erhalten: 1,6 g (Theorie: 2,1 g), Ausbeute = 76%. Eine kleine Probe präparierten wir faserfrei zur Analyse. Fp: 63° C.

10,01 mg ergaben 25,60 mg CO₂ und 7,57 mg H₂O

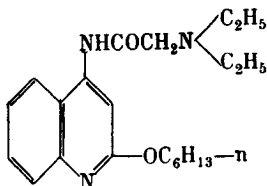
C ₂₀ H ₂₉ O ₂ N ₃	ber. C 69,93%	H 8,51%
(343, 456)	gef. C 69,80%	H 8,46%

Hydrochlorid: Aus 1,4 g Amin erhielten wir auf gleiche Weise wie bei den vorangegangenen Beispielen 1 g Hydrochlorid, das in weissen, faserförmigen Kristallen aus Aethanol-Aether entstand. Fp: 148 bis 150° C. Um zu sehen, ob es sich bei dieser Gruppe von Verbindungen um Mono- oder Dichlorhydrate handelt, präparierten wir eine kleine Probe dieser Verbindung faserfrei zur Analyse. Wie die Resultate dieser Analyse zeigten, haben wir es hier mit einem Mono-chlorhydrat zu tun. Fp: 149—150° C.

19,78 mg ergaben 45,63 mg CO₂ und 14,04 mg H₂O

C ₂₀ H ₂₉ O ₂ N ₃ · HCl	ber. C 63,22%	H 8,15%
(379, 921)	gef. C 62,97%	H 7,94%

2-n-Hexyloxy-4-(diäthylamino-acetyl)-
amino-chinolin



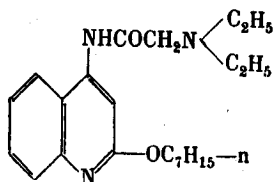
1,4 g 2-n-Hexyloxy-4-(chloracetyl)-amino-chinolin erhitzen wir zusammen mit 10 g Diäthylamin während 3 Stunden auf dem Wasserbad. Nach der üblichen Aufarbeitung kristallisierte die Substanz aus Methanol-Wasser in schönen, weissen Kristallnadeln. Fp: 60—61° C. Erhalten: 1,2 g (Theorie: 1,6 g), Ausbeute = 75%. Eine kleine Probe kristallisierten wir aus Methanol-Wasser faserfrei zur Analyse. Fp: 62—63° C.

19,23 mg ergaben 49,55 mg CO₂ und 14,92 mg H₂O

C ₂₁ H ₃₁ O ₂ N ₃	ber. C 70,55%	H 8,74%
(357, 482)	gef. C 70,32%	H 8,68%

Hydrochlorid: 1,0 g Amin ergaben nach der bekannten Methode 0,7 g weisse, feinkörnige Kristalle von Hydrochlorid. Fp: 137—139° C.

2-n-Heptyloxy-4-(diäthylamino-acetyl)-
amino-chinolin



Wir erhitzen 2 g 2-n-Heptyloxy-4-(chloracetyl)-amino-chinolin während 3 Stunden zusammen mit 15 g reinem Diäthylamin. Das Reaktionsgemisch konnte auf die bekannte Weise aufgearbeitet werden. Das reine Amin kristallisierte aus Methanol-Wasser in schönen, weissen Nadeln. Erhalten: 1,6 g (Theorie: 2,2 g), Ausbeute = 73%. Eine Probe wurde faserfrei zur Analyse kristallisiert. Fp: 43—44° C.

17,57 mg ergaben 45,78 mg CO₂ und 14,03 mg H₂O

C ₂₂ H ₃₃ O ₂ N ₃	ber. C 71,12%	H 8,95%
(371, 508)	gef. C 71,11%	H 8,93%

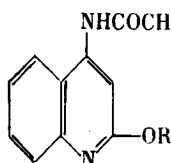
Hydrochlorid: Aus 1,4 g Amin erhielten wir auf übliche Weise 1,0 g Hydrochlorid, das in weissen, feinkörnigen Kristallen aus Alkohol-Aether entstand. Fp: 132—135° C.

Die lokalanästhetische Wirksamkeit der oben beschriebenen Verbindungen haben wir selbst auf der Zunge geprüft, um einen vorläufigen Ueberblick über die Wirkungs-Verhältnisse dieser Gruppe zu erhalten. Die Hydrochloride aller 6 Verbindungen anästhesierten die Zungenspitze. Wir konnten eine kaum merkliche Wirkungs-Steigerung vom Aethyloxy- bis zum Butyloxy-Derivat feststellen. Zudem beobachteten wir eine Verstärkung der Reizwirkung mit der Zunahme der Aethergruppe. Die Ausführung des Zungen-Testes ist auf Seite 116 beschrieben.

Tabelle 18.

Zungen-Test auf Anästhesie-Wirkung und physikalische Daten der Hydrochloride des 2-Alkoxy-4-(diäthylamino-acetyl)-amino-chinolins.

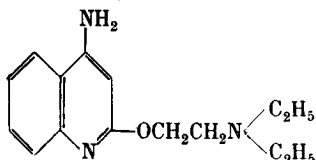
Aetherrest R	Fp. freie Base	Fp. Hydro- chlorid	Analysen der freien Basen						Anästh. Wirkung
			% C ber.	% C gef.	% H ber.	% H gef.	% N ber.	% N gef.	
C ₂ H ₅ —	60°	188°	67,74	67,45	7,69	7,55			++
n—C ₃ H ₇ —	Kp-158°	201°	68,54	68,62	7,99	7,81			++
n—C ₄ H ₉ —	39°	179°					12,76	12,64	+++
n—C ₅ H ₁₁ —	65°	150°	69,93	69,80	8,51	8,46			+++
n—C ₆ H ₁₃ —	62°	139°	70,12	70,32	8,74	8,68			+++
n—C ₇ H ₁₅ —	44°	135°	71,12	71,11	8,95	8,93			+++



++ = mittelstarke Wirkung
+++ = starke Wirkung

5. Herstellung des Endproduktes der Gruppe 3.

2-(Diäthylaminoäthoxy)-4-amino-chinolin.



Wir lösten 1,4 g Natrium-Metall in einer Lösung von 7 g frisch destilliertem Diäthylaminoäthanol in 50 ccm absolutem Toluol unter Erwärmen auf. Das dabei entstandene Natrium-diäthylamino-äthylat wurde nach völliger Auflösung des Natriums zusammen mit 10 g 2-Chlor-4-amino-chinolin in einem Bombenrohr eingeschlossen und während 24 Stunden auf 150° C erhitzt. Nach beendeter Reaktion versetzten wir das Reaktionsgemisch mit Wasser und extrahierten die Base mit Aether. Die Aetherlösung wurde mit Kohle entfärbt, über Natriumsulfat ge-

trocknet und eingedampft. Der ölige Rückstand löste sich nur zum Teil in heissem Ligroin. Das Unlösliche konnte nicht eindeutig identifiziert werden, wahrscheinlich war es verharztes Nebenprodukt. Die Ligroinlösung wurde auf der Platte eingeeengt, wonach beim Erkalten weisse, blättchenförmige Kristalle entstanden. Fp: 89—90°. Erhalten: 1,9 g (Theorie: 14,5 g), Ausbeute = 13%.

21,31 mg ergaben 54,27 mg CO₂ und 15,55 mg H₂O

C ₁₅ H ₂₁ ON ₃	ber. C	69,46%	H	8,16%
(529,342)	gef. C	69,50%	H	8,17%

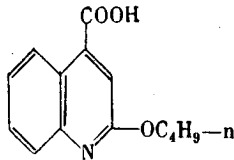
Um die geringe Ausbeute etwas zu verbessern, versuchten wir in einem weiteren Ansatz die Verätherung ohne Druck durchzuführen. Wir lösten 5 g 2-Chlor-4-amino-chinolin in 70 ccm absolutem Toluol und fügten eine Lösung von 0,65 g Natrium-Metall in 3,5 g Diäthylamino-äthanol und 30 ccm Toluol hinzu. Das ganze Gemisch wurde während 10 Stunden auf der Heizkalotte energisch gekocht. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels versetzten wir den am Vakuum trocken gesaugten Rückstand mit Wasser und Aether. Die Aetherlösung wurde mit Aktivkohle entfärbt, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das entstandene Oel war wiederum nur zum Teil in heissem Ligroin löslich. Das Unlösliche konnte aus Toluol umkristallisiert werden und erwies sich als reines, unverändertes Ausgangsprodukt. Aus der Ligroin-Lösung kristallisierte das 2-(Diäthylamino-äthoxy-)-4-amino-chinolin in schönen, weissen Blättchen aus. Fp: 88—90° C. Der Misch-Schmelzpunkt mit der nach der ersten Methode hergestellten Substanz ergab keine Depression. Erhalten: 2,2 g Endprodukt und 1,3 g Ausgangsprodukt. (Theorie: 5,4 g), Ausbeute = 41%.

Hydrochlorid: Aus 3,5 g Amin führten wir, wie auf Seite 98 ausführlich beschrieben worden ist, in das Hydrochlorid über. Das weisse Kristallpulver wurde noch ein zweites Mal aus Alkohol-Aether umkristallisiert und ergab 2,0 g. Fp: 141°/193—195° (Doppelschmelzpunkt).

6. Versuche zur Herstellung der Endprodukte
der Gruppe 4.

a) Curtiusscher Abbau mit Hilfe von trockenem,
aktiviertem Natriumazid.

2-n-Butyloxy-chinolin-4-carbonsäure.



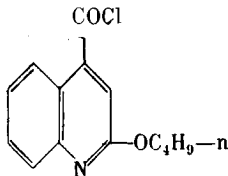
20 g 2-Chlor-chinolin-4-carbonsäure erhitzen wir in einer Lösung von 10 g Natrium-Metall in 400 ccm absolutem Butylalkohol während einer Stunde zum Sieden. Der Alkohol wurde am Vakuum verdampft und der Rückstand mit verdünnter Salzsäure bis zur schwach sauren Reaktion versetzt. Die in schwacher Salzsäure lösliche 2-n-Butyloxy-chinolin-4-carbonsäure konnte durch Filtration von der darin unlöslichen 2-Chlor-chinolin-4-carbonsäure getrennt werden. Die klare Lösung versetzten wir mit Soda bis zum Neutralpunkt und fügten Natriumacetat bei. Dabei fiel die 2-n-Butyloxy-chinolin-4-carbonsäure als weisse Masse aus, die aus wässrigem Alkohol umkristallisiert werden konnte. Erhalten: 17 g. (Theorie: 24 g), Ausbeute = 71%. Fp: 109—111° C. Eine kleine Menge wurde zur Kontrolle noch zweimal umkristallisiert und dann faserfrei zur Analyse präpariert. Fp: 111° C.

3,540 mg ergaben 8,878 mg CO₂ und 1,930 mg H₂O

4,032 mg ergaben 0,209 ccm N₂ 18°/730 mm

C ₁₄ H ₁₅ O ₃ N	ber.	C 68,55%	H 6,16%	N 5,71%
(245, 268)	gef.	C 68,43%	H 6,10%	N 5,84%

2-n-Butyloxy-chinolin-4-carbonsäure-chlorid



15 g 2-n-Butyloxy-chinolin-4-carbonsäure lösten wir in 150 ccm absolutem Benzol auf und setzten unter guter Eiskühlung langsam 15 g reines Thionylchlorid zu. Unter Feuchtigkeits-Ausschluss wurde das Reaktionsgemisch während 2 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach dem vollständigen Verdampfen des Lösungsmittels blieb ein hellgelbes Oel zurück. Erhalten: 15,8 g (Theorie: 16 g), Ausbeute = 98%.

Aktiviertes Natriumazid nach *Nelles*¹⁴⁰

Wir feuchteten 20 g käufliches Natriumazid mit 1 ccm 85-prozentigem Hydrazinhydrat an und rieben die Masse in einem Mörser homogen. Diese Mischung liessen wir darauf 12 Stunden an der Luft stehen. Nach dieser Zeit lösten wir die Substanz mit der minimalen Menge heissem Wasser (40 ccm) und gossen die Lösung in ein 2 Liter fassendes Becherglas. Dann wurden 3 ccm Aceton zugesetzt und 1 Stunde erkalten gelassen. Das Natriumazid schied sich dabei als weisse Kristallmasse aus. Es wurde gesammelt, mit Aceton gewaschen und an der Luft getrocknet. Der lufttrockene Kristallkuchen zerstiessen wir vorsichtig im Mörser und trockneten das Pulver kurze Zeit im Vakuum. Erhalten: 15 g. Dieses so aktivierte Azid verliert seine Aktivität schon nach einem Tag. Sie kann jederzeit wieder regeneriert werden durch Lösen in Wasser und Ausfällen mit Aceton.

Aktiviertes Natriumazid nach *Thiele*¹⁴¹

5 g reines Hydrazinhydrat und 37,5 ccm 4-fach normales Natriumäthylat ($1\frac{1}{2}$ Mole) wurden mit 12,6 ccm Aethylnitrit ($1\frac{1}{2}$ Mole) und 50 ccm absolutem Aether gemischt und dann in Eis-Kochsalz stehen gelassen. Das nach 24 Stunden ausgeschiedene Natriumazid musste noch mit einem Gemisch von Methanol und Aether und dann mit Aether gewaschen werden. Im Filtrat des Waschwassers konnten noch geringe Mengen Hydrazinhydrat gefunden werden. Erhalten: 4,6 g.

Umsetzungs-Versuche von 2-n-Butyloxy-- chinolin-4-carbonsäure-chlorid mit aktiviertem Natriumazid.

Wir lösten 3 g des öligen 2-n-Butyloxy-chinolin-4-carbonsäurechlorids in 30 ccm absolutem Benzol und setzten 1 g Natriumazid nach *Nelles*

¹⁴⁰ *Nelles*, Ber. 65, 1345 (1932).

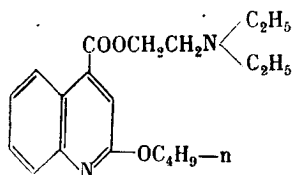
¹⁴¹ *Thiele*, Ber. 41, 2681 (1908).

zu. Während 2½ Stunden wurde auf dem Wasserbad erhitzt und zuletzt noch energisch auf der Heizkalotte. Wir teilten dann die Lösung in zwei gleiche Hälften. Einen Teil der Lösung kochten wir am Rückfluss mit 5 ccm frisch destilliertem Diäthylaminoäthanol, wobei das Urethan entstehen sollte. Nach 1 Stunde wurde die Lösung verdampft und der Rückstand mit absolutem Aether versetzt. Nach dem Abdampfen des Aethers, erhielten wir ein gelbes Oel, das am Hochvakuum zweimal destilliert wurde. $K_p/0,06 \text{ mm} = 172^\circ \text{ C}$. Eine kleine Probe destillierten wir hierauf faserfrei zur Analyse, deren Resultate aber nicht auf das gewünschte Urethan-Derivat stimmten, sondern zeigten, dass ein Ester entstanden war. Das 2-Butyloxy-chinolin-4-carbonsäure-chlorid hatte sich also nicht wie erwartet mit dem aktivierten Natriumazid umgesetzt, sondern hatte nachher mit dem Diäthylaminoäthanol reagiert und den 2-n-Butyloxy-chinolin-4-carbonsäure-ester gebildet.

3,523 mf ergaben 0,2474 ccm N_2 $22^\circ/723 \text{ mm}$

$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{N}_2$	ber. N	8,13%
(344, 440)	gef. N	8,56%

Die Resultate stimmten also auf eine Verbindung von folgender Formel:

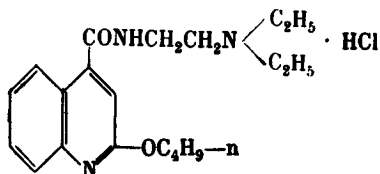


Die andere Hälfte der mit Natriumazid behandelten Säurechlorid-Lösung kochten wir eine Stunde mit Diäthylaminoäthylamin, denn wir wollten das vermutete Säureazid mit dem primären Amin in ein Harnstoff-Derivat überführen. Nach der Aufarbeitung wurde ein kristallines Produkt erhalten, das aus Petroläther umkristallisiert werden konnte. Fp: 63° C . Aus der Analyse ging hervor, dass nicht der gewünschte asymmetrische N-(2n-Butyloxy-chinoly)-N'-(diäthylaminoäthyl)-harnstoff entstanden war, sondern das 2n-Butyloxy-chinolin-4-carbonsäure-(diäthylaminoäthyl-amid), das unter dem Namen Percain bekannt ist. Fp: des Analysenpräparates: 64° C .

2,322 mg ergaben 0,254 ccm N_2 $20^\circ/725 \text{ mm}$

$\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{N}_3$	ber. N	12,23%
(343, 456)	gef. N	12,15%

Diese Analyse stimmte auf das Percain (Nupercain), das folgende Formel besitzt:



Der Misch-Schmelzpunkt mit käuflicher Percain-Base ergab keine Depression. Mit dieser Reaktion war eindeutig bewiesen, dass sich das 2n-Butyloxy-chinolin-4-carbonsäure-chlorid nicht mit dem aktivierten Natriumazid umgesetzt hatte.

In einem weiteren Ansatz versuchten wir, das 2-n-Butyloxy-chinolin-4-carbonsäure-chlorid mit dem aktiven Natriumazid nach *Thiele*¹⁴¹ umzusetzen. Dabei wählten wir genau die gleichen Reaktionsbedingungen wie bei den vorangegangenen Versuchen. Aber auch hier ergab die Weiterverarbeitung des vermeintlichen Säure-azids den 2-n-Butyloxy-chinolin-4-carbonsäure-ester und das Percain. Damit war eindeutig bewiesen, dass sich das heterocyclische Säurechlorid nicht mit Natriumazid nach *Thiele* umsetzen lässt. Zur Kontrolle wurden diese Versuche mit beiden Arten des Natriumazids mehrmals wiederholt. Trotzdem die Temperatur der Umsetzung durch Wahl von Toluol und Xylol als Lösungsmittel gesteigert wurde, beobachteten wir immer die gleichen negativen Resultate. *Smith*¹⁴² bestätigte diese Beobachtungen, denn er fand bei der Zusammenstellung der Literatur über den *Curtius* schen Abbau, dass besonders die heterocyclischen Säurechloride zum Teil schlecht und oft überhaupt nicht mit trockenem Natriumazid umgesetzt werden können.

b) *Curtius* scher Abbau mit feuchtem Natriumazid

Diese nasse Methode führt nach *Lindemann*¹⁴³ und nach *Powell*¹⁴⁴ bei resistenten Säurechloriden zum Ziel, die sich mit trockenem Natriumazid nicht umsetzen lassen.

¹⁴² *Smith*, Organic Reactions, New York (Wiley) Band III, 374 (1947).

¹⁴³ *Lindemann* und *Bapst*, Ann. 426, 29, 41 (1928).

¹⁴⁴ *Powell*, J. Am. chem. Soc. 51, 2436 (1929).

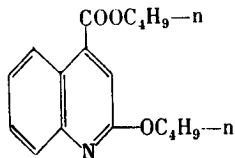
5 g des unter a) beschriebenen 2-n-Butyloxy-chinolin-4-carbonsäurechlorids lösten wir in 50 ccm absolutem Aceton und tropften unter guter Eiskühlung eine Lösung von 1,5 g Natriumazid in 5 ccm destilliertem Wasser hinzu. Durch energisches Rühren sollte die Vermischung beschleunigt werden. Nach *Lindemann* fällt das entstehende Säure-azid als feste Substanz aus. Bei unserem Versuch fiel allmählich ein gelbes Oel aus und sammelte sich auf dem Kolbenboden. Das Rühren wurde eine Stunde fortgesetzt, das ganze Reaktionsgemisch mit Aether extrahiert und die Aetherlösung mit Kohle entfärbt. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat teilten wir diese Lösung in zwei gleiche Teile. Zur einen Hälfte setzten wir die nötige Menge Diäthylaminoäthanol, verdampften den Aether und erwärmten das Gemisch während zwei Stunden auf dem Wasserbad. An Stelle des erwarteten Urethan-Derivates erhielten wir wiederum den 2-n-Butyloxy-chinolin-4-carbonsäureester des Diäthylaminoäthanol. $K_p/0,06 \text{ mm} = 172^\circ \text{C}$.

Die andere Hälfte der Aetherlösung setzten wir auf analoge Weise mit Diäthylaminoäthylamin um. Es bildete sich aber wiederum das Percain und nicht das erwartete asymmetrische Harnstoff-Derivat. Fp: 63°C . Der Misch-Schmelzpunkt mit käuflicher Percain-Base ergab keine Depression.

Trotz mehrfacher Veränderung der Reaktionsbedingungen konnten wir das äusserst resistente Säurechlorid auch mit dieser Methode nicht in das Säureazid überführen. Wir beobachteten, dass das 2-n-Butyloxy-chinolin-4-carbonsäure-chlorid auch mit neutralem Wasser nicht reagiert. Erst beim Erwärmen mit verdünnter Sodalösung setzte es sich in das Natriumsalz der Säure um. Dies zeigt deutlich, wie ungewöhnlich reaktionsträge dieses Säurechlorid ist.

c) *Curtius* scher Abbau mit der Ester-Hydrazid-Methode.

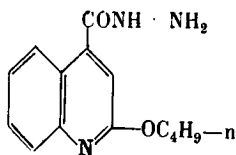
2-n-Butyloxy-chinolin-4-carbonsäure-butylester.



Wir lösten 5 g 2-n-Butyloxy-chinolin-4-carbonsäure-chlorid in einer Natrium-butylat-Lösung, die 0,5 g Natrium-Metall in 50 ccm absolutem n-Butylalkohol enthält. Die Lösung wurde während zwei Stunden auf dem Wasserbad erhitzt, wobei sich Kochsalz als weisses Pulver ausschied. Der überschüssige Alkohol konnte am Vakuum abgedampft werden, wonach ein gelbes Oel zurückblieb. In einem Hickmann-Kolben destillierten wir dann dieses Oel zweimal im Hochvakuum. $K_p/0,05 \text{ mm} = 150^\circ \text{ C}$. Eine kleine Probe destillierten wir faserfrei zur Analyse. Erhalten: 5 g. Ausbeute = 87%.

17,83 mg ergaben 46,80 mg CO_2 und 11,99 mg H_2O
 $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N}$ ber. C 71,73% H 7,69%
 (301, 372) gef. C 71,63% H 7,53%

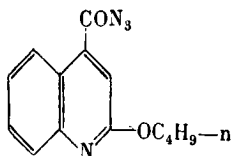
2-n-Butyloxy-chinolin-4-carbonsäure-hydrazid.



4,9 g 2-n-Butyloxy-chinolin-4-carbonsäure-butyl-ester erhitzen wir zusammen mit 11 g Hydrazinhydrat während 8 Stunden am Rückfluss. *Smith*¹⁴² empfiehlt zur vollständigen Umsetzung der Ester-Gruppe den Zusatz von hochsiedenden Alkoholen, wie beispielsweise n-Butylalkohol. Bei der Zugabe von 20 ccm n-Butylalkohol zum obigen Reaktionsgemisch beobachteten wir ebenfalls eine Erhöhung der Ausbeute, was wahrscheinlich der besseren Vermischung der Reaktionspartner in alkoholischer Lösung zuzuschreiben ist. Nach dem Abkühlen schied sich aus der Lösung ein hellgelber Kristallbrei aus, der abfiltriert, mit Alkohol gewaschen und im Exsikkator getrocknet wurde. Die trockene Substanz konnte aus absolutem Alkohol umkristallisiert werden, wobei schöne weisse Nadeln entstanden. Fp: 157—158° C. Eine kleine Probe wurde aus Alkohol faserfrei zur Analyse kristallisiert. Fp: 158 bis 159° C. Erhalten: 3,2 g. Ausbeute = 84% der Theorie.

13,74 mg ergaben 1,98 ccm N_2 21°/722 mm
 $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N}_3$ ber. N 16,20%
 (259, 300) gef. N 16,21%

2-n-Butyloxy-chinolin-4-carbonsäure-azid.



Die Diazotierung der Säure-hydrazid-Gruppe erfolgte nach der Vorschrift von *Curtius*¹⁴⁵, wie sie auch von *Smith*¹⁴⁶ beschrieben worden ist. 3 g 2-n-Butyloxy-chinolin-4-carbonsäure-hydrazid lösten wir in 250 ccm 1/5-n-Salzsäurelösung auf und filtrierten klar. Die Lösung wurde in einer Kältemischung auf -3°C abgekühlt und langsam unter energischem Rühren 55 ccm $\frac{1}{2}$ n-Natriumnitrit-Lösung im Verlaufe von 30 Minuten hinzuge tropft. Es schied sich dabei allmählich ein gelblicher Niederschlag aus, der rasch abgesogen und im Vakuum-exsikator über konz. Schwefelsäure scharf getrocknet wurde. Das gelbliche Pulver schmolz bei $130-131^{\circ}\text{C}$ unter explosiver Zersetzung. Erhalten: 2,5 g (Theorie: 3,1 g), Ausbeute = 80%. Um die Gefahr einer Zersetzung zu umgehen, gaben wir die Substanz nach kurzer Trocknung im Hochvakuum über Phosphorpentoxyd zur Analyse.

18,32 mg ergaben 3,48 ccm N_2 $23,5^{\circ}/723$ mm

$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{N}_4$	ber. N	20,73%
(270, 284)	gef. N	20,87%

Die Verbindung ist sehr hygroskopisch und bräunt sich beim Stehen an der Luft. Dies deutet auf eine sehr leichte Zersetzlichkeit hin. Besonders starker Lichteinfluss muss vermieden werden, da sich die Substanz dabei dunkel färbt und zerfließt.

Umsetzungs-Versuche des Azids mit Diäthylaminoäthanol.

Wir wogen 1 g des Azids auf der Waage ab, ohne besondere Vorsichtsmassnahmen zum Ausschluss der Luftfeuchtigkeit zu treffen. Das

¹⁴⁵ *Curtius*, Ber. 23, 3023 (1890).

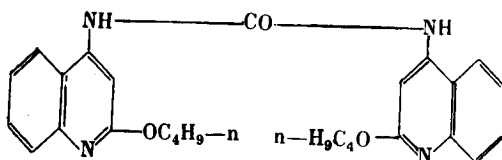
¹⁴⁶ *Smith*, Organic Reactions, New York (Wiley) Band III, 369 (1947).

Azid wurde in 20 ccm absolutem Benzol mit 12 ccm Diäthylamino-äthanol während anderthalb Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Das Azid ging dabei langsam in Lösung. Die Reaktionslösung wurde mit etwas absolutem Alkohol verdünnt, mit Aktivkohle filtriert und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand liess sich aus absolutem Methanol umkristallisieren. Es entstanden weisse, dünne Nadelchen. Fp: 203—204° C. Nach dreimaliger Umkristallisation aus absolutem Methanol erhielten wir 0,3 g reines Produkt. Die Verbindung war unlöslich in verdünnten Säuren, war also nicht basisch. Wie die Resultate der Mikroanalyse zeigten, handelte es sich nicht um die gewünschte Urethan-Verbindung, sondern um ein symmetrisches Harnstoff-Derivat. Das gleiche Produkt konnten wir, wie wir anschliessend berichten, auf ganz andere Weise herstellen und dessen Konstitution durch Synthese und Analyse beweisen. Der Misch-Schmelzpunkt mit jener Verbindung zeigte keine Depression. Eine kleine Probe wurde faserfrei zur Analyse präpariert. Fp: 204° C.

2,964 mg ergaben 0,335 ccm N₂ 23°/724 mm

C ₂₇ H ₃₀ O ₃ N ₄	ber. N	12,21%
(458,542)	gef. N	12,40%

Die entstandene Verbindung hatte also folgende Konstitution:



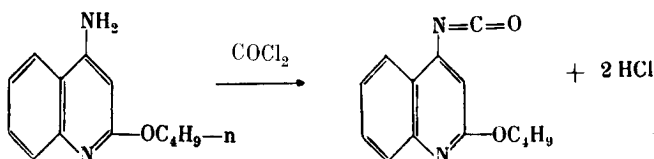
symm. bis-N(2-n-Butyloxy-chinolin-4)-harnstoff.

Wir versuchten, das 2-n-Butyloxy-chinolin-4-carbonsäure-azid unter verschiedenen Bedingungen mit Diäthylaminoäthanol umzusetzen. Dabei wurde besonders der Zutritt von Luftfeuchtigkeit zum hygroskopischen Azid zu vermeiden gesucht. Bei völliger Abwesenheit von Feuchtigkeit konnten keine kristallinen Produkte erhalten werden, sondern es entstanden dunkle Oele, die bei der Hochvakuumdestillation nur schwarze Zeretzungsprodukte ergaben.

d) Isocyanat-Methode mit Hilfe von Phosgen.

Diese Methode hat *Strube*¹⁴⁷ in seiner Dissertation für verschiedene Anilin-Derivate und substituierte Phenylcarbamate ausgearbeitet und genau beschrieben.

2-n-Butyloxy-chinolin-4-isocyanat.



Zu einer Lösung von 5 g 2-n-Butyloxy-4-amino-chinolin in 150 ccm wasserfreiem Benzol setzten wir unter Kühlung 65 ccm einer 20-prozentigen Phosgenlösung in Benzol. Der anfänglich entstandene Chlorhydrat-Niederschlag konnte nach den Angaben von *Strube*¹⁴⁷ durch schwaches Erwärmen während 15 Minuten auf dem Wasserbad zum Verschwinden gebracht werden. Die Lösung wurde am Vakuum zur Trockene verdampft und zur Vermeidung von Zersetzungen verwendeten wir den amorphen Rückstand direkt weiter. Erhalten: 5 g.

Kondensations-Versuche des 2-n-Butyloxy-chinolin-4-isocyanats mit Diäthylaminoäthanol.

Wir lösten 2 g des 2n-Butyloxy-chinolin-4-isocyanats in 50 ccm absolutem Aether auf und setzten 1,8 g Diäthylaminoäthanol hinzu. Dabei trat unter gelinder Wärmeentwicklung eine weisse Trübung auf. Nach dem Abdestillieren des Aethers wurde das Gemisch während anderthalb Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion saugten wir das überschüssige Diäthylaminoäthanol am Vakuum ab und versetzten den Rückstand mit absolutem Aether. Dabei entstanden weisse Kristallnadeln, die als das Hydrochlorid des Diäthylaminoäthanol identifiziert werden konnten. Es besass den Schmelzpunkt von 155° C, was mit dem in der Literatur angegebenen Schmelzpunkt

¹⁴⁷ *Strube*, Diss. Delft, 1946, S. 60.

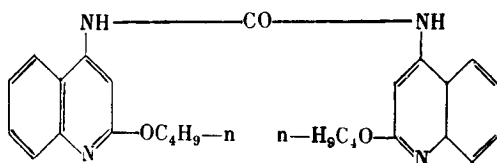
übereinstimmt. Zudem ergab der Misch-Schmelzpunkt mit frisch hergestelltem Hydrochlorid des Diäthylaminoäthanol keine Depression.

Die filtrierte Aetherlösung wurde mit Kohle entfärbt und dann eingedampft. Das zurückbleibende Oel erstarrte über Nacht zu schönen Kristallnadeln. Diese kristallisierten wir zweimal aus absolutem Methanol um. Fp: 205—206° C. Die Verbindung löste sich nicht in verdünnten Säuren. Da zudem die Analyse nicht auf das gewünschte Urethan-Derivat stimmte, lag die Vermutung nahe, dass sich das 2-n-Butyloxy-chinolin-4-isocyanat mit freiem 2-n-Butyloxy-4-amino-chinolin zu einem symmetrischen Harnstoff-Derivat umgesetzt hatte. Die Analysen-Resultate stimmten sehr genau auf diese Verbindung. Der Misch-Schmelzpunkt mit der weiter oben beschriebenen Harnstoff-Verbindung ergab keine Depression. Erhalten: 1,2 g. Eine kleine Probe präparierten wir faserfrei zur Analyse. Fp: 206—207° C.

2,652 mg ergaben 0,305 ccm N₂ 23°/723 mm

3,795 mg ergaben 9,837 mg CO₂ und 2,237 mg H₂O

C ₂₇ H ₃₀ O ₃ N ₄	ber. N 12,21%	C 70,71%	H 6,59%
(458,542)	gef. N 12,29%	C 70,74%	H 6,60%



symm. bis-N-(2-n-Butyloxy-chinolinyl-4-)harnstoff.

Wir versuchten, durch mehrfache Aenderungen der Reaktionsbedingungen diesen Weg gangbar zu machen. Auch die Zugabe von Phosgen in der Kälte und ohne nachheriges Erhitzen ergab das gleiche dimere Harnstoff-Derivat.

7. Die Ergebnisse der pharmakologischen Untersuchungen.

a) Die tuberkulostatische Wirksamkeit in vitro der 2-Alkoxy-4-amino-chinolin-Hydrochloride

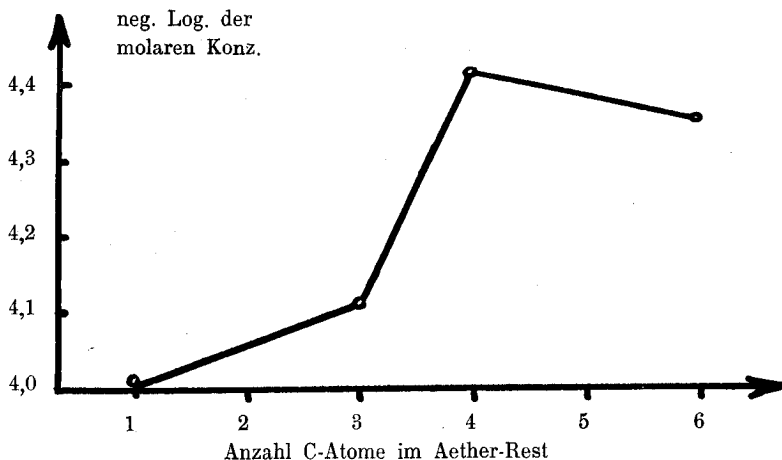
Vier Verbindungen aus der homologen Reihe der 2-Alkoxy-4-amino-chinolin-Hydrochloride wurden in vitro in Dubos-Nährlösung auf ihre

tuberkulostatische Wirksamkeit untersucht¹⁴⁸. Jedes Resultat stellt das Mittel der Ergebnisse dar, die an vier verschiedenen Stämmen vom Typus humanus des *Mycobacterium tuberculosis* erzielt wurden. Die genauen Untersuchungs-Ergebnisse sind von *Hirt* und *Hurni*¹⁴⁹ beschrieben worden.

Tabelle 19.

Tuberkulostatische Wirksamkeit der 2-Alkoxy-4-amino-chinolin-Hydrochloride.

<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="text-align: center; margin-right: 20px;"> <chem>Nc1ccc2nc(OR)ccc2c1</chem> </div> <div style="text-align: center;"> <p>HCl</p> <p>2-Alkoxy-4-amino-chinolin-Hydrochlorid</p> </div> </div>			
Substanz Aether-Rest R	Mol.- Gewicht g	Grenzkonzentration der Wirkung	
		Mol. pro Liter	neg. Log. der molaren Konz.
p-Amino-salizylsäure	153	$3,98 \cdot 10^{-6} = 10^{-5,4}$	5,4
—CH ₃	174	$1,0 \cdot 10^{-4} = 10^{-4,0}$	4,0
—C ₃ H ₇ —n	202	$7,58 \cdot 10^{-5} = 10^{-4,12}$	4,12
—C ₄ H ₉ —n	216	$3,80 \cdot 10^{-5} = 10^{-4,42}$	4,42
—C ₆ H ₁₃ —n	234	$4,46 \cdot 10^{-5} = 10^{-4,35}$	4,35



¹⁴⁸ Dubos, Exper. 3, 45 (1947).

¹⁴⁹ Hirt und Hurni, Helv. 32, 378 (1949).

Die in der obigen Tabelle aufgeführten pharmakologischen Prüfungsergebnisse sind in verdankenswerter Weise von Herrn *Dr. Hurni* in der Pharmakologischen Abteilung der Dr. A. Wander AG in Bern bestimmt worden.

b) Die lokalanästhetischen Wirksamkeiten der Endprodukte.

Die Endprodukte dieser Arbeit sind in freundlicher Weise von Herrn *Dr. L. Ragaz* im Pharmakologischen Institut der Dr. A. Wander AG in Bern untersucht worden. Für unsere Verbindungen wurden bestimmt:

1.) Die Oberflächenanästhesie an der Hornhaut des Kaninchenauges nach der Methode von *Régnier*¹⁶⁰, indem durch perjodische Reizung der mit einer Lösung des Lokalanästhetikums behandelten Augenhornhaut die Tiefe und die Dauer der Betäubung geprüft wurde. Es wurden die Konzentrationen gleicher Wirkung verglichen, wobei das Kokain als Standardsubstanz diente. Das Verhältnis der Konzentrationen gleicher Wirkung wird als Anästhetischer Index bezeichnet. Ein solcher von 1 bedeutet, dass das untersuchte Lokalanästhetikum gleich stark wirkt wie die gleiche Konzentration Kokain. Die auf diese Weise ermittelten Wirkungsverhältnisse an der Kaninchenhornhaut sind in der Kolonne „Oberfläche“ in Tabelle 20, 21 und 22 bezogen auf Kokain = 1 aufgeführt.

2.) Die Spinalanästhesie am Frosch nach der Methode von *Biether* und *Burgess*.¹⁶¹ Die Lösung des Lokalanästhetikums wurde in die unmittelbare Umgebung der im untern Rückenmarkskanal verlaufenden Nervenstränge gespritzt und die Wirkung am Ausbleiben der Beinreflexe nach Salzsäurewirkung ermittelt. Bestimmt wird damit die Diffundierbarkeit durch die Nervenhülle, die eigentliche Wirkung auf die Nervenfasern, sowie die Stabilität des gesetzten Depots. Die Wirkung wurde mit derjenigen von Novocain verglichen, d. h. das Verhältnis von Konzentrationen gleicher Wirkung wurde wieder als Anästhetischer Index bezeichnet. Die nach dieser Methode gefundenen Werte sind in der Kolonne „Leitung“ der folgenden Tabellen angegeben und auf Novocain = 1 bezogen.

3.) Die Gewebsreizung, die durch Einträufeln einer Lösung

¹⁶⁰ *Régnier*, Compt. rend. Acad. Sci. 177, 558 (1923).

¹⁶¹ *Biether* und *Burgess*, J. Pharmacol. 45, 291 (1932).

des zu prüfenden Stoffes ins Kaninchenauge oder durch intracutane Injektion am Kaninchenohr ermittelt wurde. In unserer Tabelle sind die Gewebsreizungen nur als relative Werte aufgeführt, wobei (+) = nur schwache, + = mässige, und ++ = starke Gewebsreizungen bedeuten.

Tabelle 20.

Die lokalanästhetische Wirkung der 2-Alkoxy-4-(diäthylaminoäthyl)-amino-chinolin-Hydrochloride. (Gruppe 1)

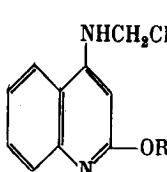
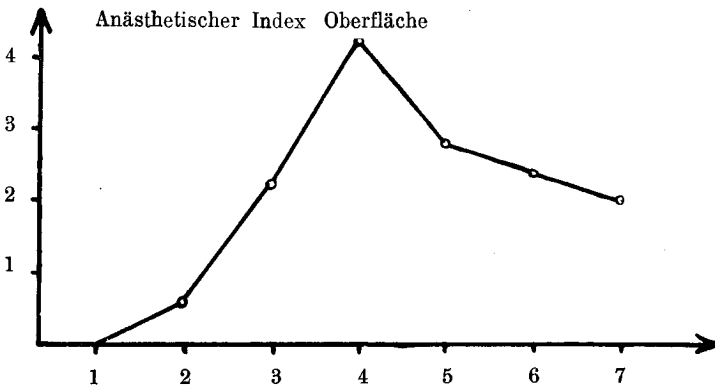
<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: space-between;"> <div style="text-align: center;">  </div> <div style="text-align: center;"> HCl 2-Alkoxy-4-(diäthylaminoäthyl)- amino-chinolin-Hydrochloride </div> </div>				
Nr.	Aether-Rest R	Anästhetischer Index		Gewebs- reizung
		Oberfläche Kokain = 1	Leitung Novocain = 1	
1	-CH ₃	—	—	++
2	-C ₂ H ₅	0,64	1,0	+(+)
3	-C ₃ H ₇ -n	2,2	0,95	+
4	-C ₄ H ₉ -n	4,2	1,2	(+)
5	-C ₅ H ₁₁ -n	2,8	6,0	(+)
6	-C ₆ H ₁₃ -n	2,4	4,6	++
7	-C ₇ H ₁₅ -n	2,0	5,6	+(+)
8	-C ₄ H ₉ -iso	3,4	1,4	+(+)
9	-C ₅ H ₁₁ -iso	3,4	1,6	(+)
10	-C ₃ H ₇ -iso	4,8	2,0	++

Tabelle 20 a.



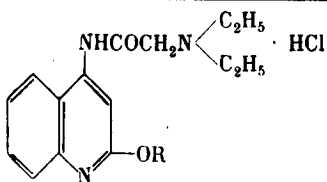
Die Oberflächenanästhesie dieser Verbindungen zeigt den erwarteten Verlauf, indem das Wirkungsmaximum wie bei andern homologen Reihen beim 2n-Butoxy-Derivat liegt. Der Verlauf der Leitungsanästhesie ist dagegen viel unregelmässiger, wobei überraschenderweise das 2n-Amyloxy-Derivat am stärksten wirkt. Im Gegensatz zu andern Verbindungs-Reihen nimmt hier die Gewebsreizung mit zunehmender Wirksamkeit ab.

Tabelle 21.

Die lokalanästhetische Wirkung der 2-Alkoxy-4-(diäthylaminoacetyl)-amino-chinolin-Hydrochloride.

(Gruppe 2)

Nr.	Aether-Rest R	Anästhetischer Index		reizung Gewebs-
		Oberfläche Kokain = 1	Leitung Novocain = 1	
11	-C ₂ H ₅	2,5	4,0	+ (+)
12	-C ₃ H ₇ -n	1,5	1,6	+
13	-C ₄ H ₉ -n	4,4	3,8	+ + (+)
14	-C ₅ H ₁₁ -n	1,9	4,2	+ (+)
15	-C ₆ H ₁₃ -n	3,7	1,5	++
16	-C ₇ H ₁₅ -n	0,9	1,2	+ (+)



2-Alkoxy-4-(diäthylaminoacetyl)-amino-chinolin-Hydrochloride

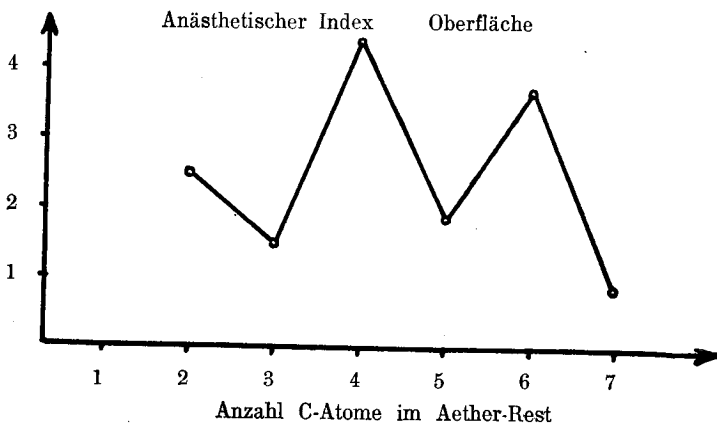
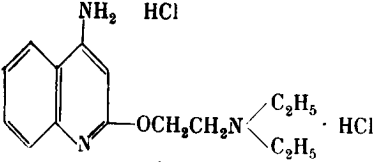


Tabelle 22.

Die lokalanästhetische Wirksamkeit des 2-(Diäthylaminoäthoxy)-4-amino-chinolin-Hydrochlorids.

(Gruppe 3)

				<p>2-(Diäthylaminoäthoxy)-4-amino-chinolin-Hydrochlorid</p>
Nr.	Aether-Rest R	Anästhetischer Index		Gewebs- reizung
		Oberfläche Kokain = 1	Leitung Novocain = 1	
17	Diäthylaminoäthoxy-	1,9	3,4	+ (—)

Bei den Verbindungen der Gruppe 2 zeigt ebenfalls das 2n-Butoxy-Derivat die grösste Oberflächen-Wirkung, während die 2n-Amyloxy-Verbindung bei der Leitungs-Anästhesie am stärksten wirkt. Die Gewebsreizungen sind im allgemeinen stärker als bei den Verbindungen der Gruppe 1, was auf Grund der Literaturarbeiten erwartet werden konnte. Das völlige Fehlen der CO-Gruppe in der Säureamid-Brücke scheint einen günstigen Einfluss auf die Reizwirkung zu verursachen. Das Eintreten einer umgekehrten Säureamidbrücke ins Molekül bewirkt bei gleichbleibender lokalanästhetischer Wirksamkeit ein starkes Anwachsen der Reizwirkung.

Ueberraschenderweise wirkt die Verbindung der Gruppe 3 ziemlich stark lokalanästhetisch, während die Gewebsreizung relativ gering ist.

IV. Zusammenfassung

1. Die Theorie der Lokalanästhesie wird kurz besprochen. Es wird eine Uebersicht über die nach funktionellen Gruppen geordneten Lokalanästhetika gegeben. Die lokalanästhetisch wirksamen Alkoxy-chinolin-Derivate werden nach ihren funktionellen Gruppen geordnet. Bei dieser Stoffklasse werden die Zusammenhänge zwischen chemischer Konstitution und pharmakologischer Wirkung eingehender besprochen.

2. In der vorliegenden Arbeit wird eine eigene Synthese der 2-Alkoxy-4-amino-chinoline ausgearbeitet und genau beschrieben. Es wurde eine homologe Reihe dieser Verbindungen hergestellt, die zum Teil in der Literatur noch nicht beschrieben sind. Es sind dies:

2-Methoxy-4-amino-chinolin	K _p /0,05	135°
2-Aethoxy-4-amino-chinolin	F	127°
2n-Propyloxy-4-amino-chinolin	F	79°
2n-Butoxy-4-amino-chinolin	F	85°
2n-Amyloxy-4-amino-chinolin	F	122°
2n-Hexyloxy-4-amino-chinolin	F	118°
2n-Heptyloxy-4-amino-chinolin	F	128°
2-iso-Propyloxy-4-amino-chinolin	F	112°
2-iso-Butyloxy-4-amino-chinolin	F	78°
2-iso-Amyloxy-4-amino-chinolin	F	76°
2-(opt.akt.iso)-Amyloxy-4-amino-chinolin	F	82°
2-Cyclohexyloxy-4-amino-chinolin	F	125°
2-Allyloxy-4-amino-chinolin	F	75°

Auf Grund der strukturellen Aehnlichkeit der 2-Alkoxy-4-Amino-chinoline mit den tuberkulostatisch wirksamen 2-Alkoxy-5-amino-pyridinen wurden die oben aufgeführten Verbindungen auf ihre tuberkulostatische Wirksamkeit untersucht.

3. Die Aminogruppe einiger 2-Alkoxy-4-amino-chinoline wurde mit Diäthylaminoäthylchlorid alkyliert, wobei 10 neue lokalanästhetisch wirksame Verbindungen entstanden:

2-Methoxy-4-(diäthylaminoäthyl)-amino-chinolin	K _p /0,05	142°
2-Aethoxy-4-(diäthylaminoäthyl)-amino-chinolin	K _p /0,05	166°
2n-Propyloxy-4-(diäthylaminoäthyl)-amino-chinolin	K _p /0,05	151°
2n-Butoxy-4-(diäthylaminoäthyl)-amino-chinolin	K _p /0,05	160°
2n-Amyloxy-4-(diäthylaminoäthyl)-amino-chinolin	K _p /0,05	166°
2n-Hexyloxy-4-(diäthylaminoäthyl)-amino-chinolin	K _p /0,05	172°
2n-Heptyloxy-4-(diäthylaminoäthyl)-amino-chinolin	K _p /0,05	182°
2-iso-Propyloxy-4-(diäthylaminoäthyl)-amino-chinolin	K _p /0,05	147°
2-iso-Butoxy-4-(diäthylaminoäthyl)-amino-chinolin	K _p /0,05	156°
2-iso-Amyloxy-4-(diäthylaminoäthyl)-amino-chinolin	K _p /0,05	177°

Die Hydrochloride dieser 10 Basen wurden auf ihre lokalanästhetische Wirksamkeit untersucht.

4. Es wird eine Synthese einiger neuer 2-Alkoxy-4-(diäthylaminoacetyl)-amino-chinolin beschrieben:

2-Aethoxy-4-(diäthylaminoacetyl)-amino-chinolin	F	60°
2n-Propyloxy-4-(diäthylaminoacetyl)-amino-chinolin	K _p /0,05	158°
2n-Butoxy-4-(diäthylaminoacetyl)-amino-chinolin	F	39°
2n-Amyloxy-4-(diäthylaminoacetyl)-amino-chinolin	F	65°
2n-Hexyloxy-4-(diäthylaminoacetyl)-amino-chinolin	F	62°
2n-Heptyloxy-4-(diäthylaminoacetyl)-amino-chinolin	F	44°

Die Hydrochloride dieser 6 Basen sind lokalanästhetisch wirksam und wurden zur pharmakologischen Untersuchung gegeben.

5. Die Synthese des 2-(Diäthylaminoäthoxy)-4-amino-chinolins wird beschrieben. Das Hydrochlorid dieser Verbindung zeigt nur sehr schwache Wirkung auf der Zunge, doch erwies es sich bei der pharmakologischen Prüfung als ein gutes Leistungsanästhetikum.

6. Es wird die Synthese des symm.bis-N-(2n-Butoxy-chinoly-4-)-harnstoffes beschrieben. Diese Verbindung wurde bei den Versuchen zur Herstellung von Urethan-Derivaten der Chinolin-Reihe als einziges definierbares Produkt erhalten.

7. Die Ergebnisse der pharmakologischen Prüfungen der hergestellten Verbindungen werden zusammengestellt und kurz besprochen. Dabei zeigen sowohl die tuberkulostatisch wirksamen Zwischenprodukte als auch die lokalanästhetisch wirksamen Endprodukte ganz ähnliche Zusammenhänge zwischen chemischer Konstitution und pharmakologischer Wirkung. Für die überraschende Ähnlichkeit dieser Zusammenhänge bei zwei völlig voneinander verschiedenen pharmakologischen Wirkungsarten sind wahrscheinlich physikalisch-chemische Eigenschaften verantwortlich. Die Wirksamkeit der Tuberkulostatika hängt zum Teil von ihrem Eindringungsvermögen in die lipoidreichen Schutzschichten der Tuberkelbazillen ab. Die Lipidlöslichkeit dieser Stoffe dürfte daher eine ähnliche Rolle spielen wie bei den Lokalanästhetika, wo die Wirksamkeit ebenfalls vom Eindringungsvermögen der Präparate in die lipoidreichen Schichten der Nervenzellen abhängig ist.

V. VERZEICHNIS DER VERWENDETEN LITERATURSTELLEN

- ¹ **Karrer**, Lehrbuch der organ. Chemie, Leipzig, 7. Aufl. 898 (1941).
- ² **Warburg**, Die Pflanzenwelt, Leipzig, 1. Aufl. 227 (1922).
- ³ **Karrer**, loc cit.
- ⁴ **Miescher**, Helv. Chim. Acta **15**, 163 (1932).
- ⁵ **Wojahn**, Arch. Pharm. **276**, 83 (1938).
- ⁶ **Büchi und Schwyzer**, Bull. Féd. Int. Pharm. **21**, 197 (1947).
- ⁷ **Bovet**, Arch. Int. Pharmacodyn. **41**, 103 (1931).
- ⁸ **Friedemann**, et al. J. Am. Chem. Soc. **69**, 1204 (1947).
- ⁹ **Merz**, Grundlagen der Pharmakologie, Stuttgart, 1. Aufl. 92 (1943).
- ¹⁰ Vgl. **Bancroft und Richter**, J. Phys. Chem. **35**, 215 (1931).
- ¹¹ **Rohmann und Scheuerle**, Arch. Pharm. **274**, 236 (1936).
- ¹² **Overton**, Naturforsch. Ges. Zürich, **40**, 1 (1896); **44**, 88 (1899).
- ¹³ **Gros**, Arch. Exptl. Path. Pharm. **63**, 80 (1910).
- ¹⁴ **Traube**, Biochem. Zeitschr. **54**, 305 (1913).
- ¹⁵ **Adams**, J. Am. Chem. Soc. **48**, 1758 (1926).
- ¹⁶ **Warburg**, Biochem. Z. **119**, 134 (1921).
- ¹⁷ **Lange**, et al., Z. Physiol. Chemie **124**, 140 (1923).
- ¹⁸ **Wojahn**, Arch. Pharm. **274**, 88 (1936).
- ¹⁹ **Wolffenstein**, Pflanzenalkaloide, Berlin (Springer), III. Aufl. 175 (1922).
- ²⁰ **Braun und Laewen**, Die örtliche Betäubung, Leipzig, VII. Aufl. 114 (1925).
- ²¹ **Fourneau**, Compt. Rend. **138**, 766 (1904).
- ²² **Bayer**, (Elberfeld) DRP. 175 631.
- ²³ **Mc Elvain** et al, J. Am. Chem. Soc. **49**, 2835 (1928); **52**, 1633 (1930).
- ²⁴ **Mc Elvain und Carney**, J. Am. Chem. Soc. **68**, 2592 (1948).
- ²⁵ **Rohmann und Scheuerle**, Arch. Pharm. **274**, 110 (1936).
- ²⁶ siehe **Winterstein**, Die Narkose, Berlin (Springer), II. Band, 198 (1919).
- ²⁷ **Fränkel**, Arzneimittelsynthese, Berlin (Springer), V. Aufl. 66 (1921).
- ²⁸ **Winterstein**, Die Narkose, Berlin (Springer), II. Band 199 (1919).
- ²⁹ **Mac Intyre, Sievers**, J. Pharmacol. Exp. Therap. **61**, 107 (1937).
- ³⁰ **S'otta**, Grundriss der mod. Arzneimittelsynthese, Stuttgart (Enke), 98 (1931).
- ³¹ **Ritser**, Pharm. Z. **47**, 356 (1901).
- ³² **Einhorn und Braun**, D. Med. Wschr. **31**, 1667 (1903).
- ³³ **Fromherz**, Arch. Exp. Path. **158**, 368 (1930).
- ³⁴ **Winterstein**, Münchn. Med. Wschr. **41**, 1746 (1927).
- ³⁵ **Pyman**, J. Chem. Soc. **111**, 167, 1103 (1917).
- ³⁶ **Kamm**, J. Pharm. Soc. **53**, 1015 (1931); **Solman**, J. Pharmacol. **11**, 69 (1918).
- ³⁷ **Blicke und Parke**, J. Am. Chem. Soc. **61**, 1200 (1939).
- ³⁸ **Gilman und Pickson**, J. Am. Chem. Soc. **47**, 245 (1925).

- 39 **Dann**, Ber. **76**, 419 (1943).
- 40 **Blicke und Blake**, J. Am. Chem. Soc. **53**, 1015 (1931).
- 41 **Büchi, Labhart und Ragatz**, Helv. Chim. Acta, **30**, 507 (1947).
- 42 **Fussgänger und Schaumann**, Arch. Exptl. Path. **190**, 32 (1939).
- 43 **Fussgänger**, Arch. Exptl. Path. **160**, 53 (1931).
- 44 **Samdahl und Weider**, Bull. Soc. Chim. France, 2008 (1935).
- 45 **Einhorn**, Ann. **311**, 154 (1900).
- 46 **Löfgren und Erdtmann**, Svensk Kemisk Tid-Skrift **49**, 163 (1937).
- 47 **Strube**, Diss. Delft, 1946, S. 92.
- 48 **Büchi**, Bull. Fed. Int. Pharm. **21**, 200 (1947).
- 49 **Eisleb**, Amer. Pat. 2 073 100 (1937) und DRP. 670 918 (1939).
- 50 **Büchi, Labhart und Ragatz**, Helv. Chim. Acta, **30**, 518 (1947).
- 51 **Sansoni**, Therap. Monatshefte, Jahrg. 1890, S. 452.
- 52 **Fromherz**, Arch. Int. Path. Pharm. **76**, 257 (1914).
- 53 **Cook und Rider**, J. Am. Chem. Soc. **58**, 1079 (1936).
- 54 **Horne, Cox und Shriner**, J. Am. Chem. Soc. **55**, 3435 (1933).
- 55 **Rider**, J. Am. Chem. Soc. **52**, 2115 (1930); **55**, 804 (1933); J. Pharm. Exptl. Therap. **47**, 255 (1933).
- 56 **Yao-Tseng Huang**, Brit. J. Pharmacol. **1**, 273 (1946).
- 57 **Ramsay und Haag**, J. Pharmacol. **91**, 190 (1947).
- 58 **Damschröder und Shriner**, J. Am. Chem. Soc. **58**, 1610 (1936).
- 59 **Lehmstedt**, Ber. **64**, 1232 (1931).
- 60 **Wenker**, J. Am. Chem. Soc. **60**, 158 (1938).
- 61 **Amundsen und Krantz**, J. Am. Chem. Soc. **63**, 305 (1941).
- 62 **Bovet**, Arch. Int. Pharmacodyn. **41**, 103 (1931).
- 63 **Löfgren**, Arkiv för Kemi och Geol. **22 A**, 22 (1946).
- 64 **Walker**, J. Chem. Soc. (London), **1940**, 691.
- 65 **Maffei**, Gazz. Chim. Ital. **59**, 3 (1928); ref. in C. **1929**, I, 1829.
- 66 **Koji Miura**, Japan. J. Med. Sci. **IV** Pharmacol. 10; ref. in Chem. Abstr. **1938** 8585.
- 66a **Oxamoto und Sogen**, Japan. J. Med. Sci. Tokio, 1930, ref. in Chem. Abstr. **1938**, 8585.
- 67 **Kaufmann**, Ber. **45**, 3090 (1912).
- 68 **Wojahn**, Arch. Pharm. **274**, 83 (1936).
- 69 **Miescher**, Helv. Chim. Acta, **15**, 163 (1932).
- 70 **Schwyzer**, Diss. ETH. 1946.
- 71 **Büchi, Schwyzer und Ragatz**, Bull. Féd. Int. Pharm. **21**, 194 (1947).
- 72 **Schulemann**, Die Naturwissenschaften, **14**, 1154 (1926).
- 73 **Fourneau**, Ann. Inst. Pasteur, **46**, 514 (1931).
- 74 **Régnier**, Compt. Rend. Ac. Sci. **177**, 558 (1923).
- 75 **Laubender**, Klin. Wschr. **8**, 1438 (1929).
- 76 **Rothlin**, Arch. Exptl. Path. Pharm. **144**, 197 (1929).
- 77 **Laubender**, Klin. Wschr. **8**, 1438 (1929); **9**, 968 (1930).
- 78 **Roth**, Hygien. Bull. **109**, 35 (1916).
- 79 **Abderhalden**, Handbuch der biol. Arbeitsmethoden, Flury, Abt. IV, Teil 7, **1289** (1939).

- 80 **Biberfeld**, *Med. Klin.* **48**, 1218 (1905).
- 81 **Bond und Bloom**, *J. Lab. clin. Med.* **16**, 447 (1931).
- 82 **Schönhöfer**, *Z. Physiol. Chem.* **274**, 1 (1942).
- 83 **Arendonck und Shoule**, *J. Am. Chem. Soc.* **66**, 1284 (1944).
- 84 **Rubtsor**, *J. Gen. Chem. (USSR)* **16**, 1873 (1946); ref. in *Chem. Abstr.* **1947**, 6254.
- 85 **Ramsey**, *J. Am. Chem. Soc.* **69**, 67 (1947).
- 86 **Irvin**, et al. *J. Chem. Soc.* **69**, 1091 (1947).
- 87 **Waksman, Schatz und Bugie**, *Proc. Soc. Biol. Med.* **55**, 66 (1944).
- 88 **Bloch, Lehr und Erlenmeyer**, *Helv. Chim. Acta*, **28**, 1406 (1945).
- 89 **Lehmann**, *Lancet*, **250**, 1516 (1946); **Erlenmeyer**, *Helv. Chim. Acta*, **31**, 988 (1948).
- 90 **Smith**, *J. Pharmacol.* **74**, 163 (1942).
- 91 **Feinstone und Friedmann**, *J. Am. Chem. Soc.* **69**, 1204 (1947).
- 92 **Feinstone und Friedmann**, *J. Pharmacol.* **89**, 153 (1947).
- 93 **Feinstone**, *Proc. Exptl. Biol. Med.* **63**, 153 (1946).
- 94 **Willstaedt**, *Svensk Kem. Tidskrift*, **54**, 233 (1942); **57**, 254 (1945).
- 95 **Saviotti**, *III Farmaco*, **2**, 225 (1947).
- 96 **Erlenmeyer** et al. *Helv. Chim. Acta*, **28**, 1406 (1945).
- 97 **Erlenmeyer** et al. *Helv. Chim. Acta*, **31**, 75 (1948).
- 98 **Erlenmeyer** et al. *Helv. Chim. Acta*, **31**, 1975 (1948).
- 99 **Willstaedt und Borggrad**, *Svensk Kem. Tidskrift* **57**, 254 (1945).
- 100 **Hirsch und Dosdögu**, (Türkei), *Arch. Biochem.* **14**, 213 (1947).
- 101 **Schwartzmann**, *Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med.* **67**, 376 (1948).
- 102 **Heiki und Miura**, *Japan. Z. Tbc.* **87**, 181 (1941); ref. in *Schw. Med. Wschr.* **72**, 722 (1942).
- 103 **Wojahn**, *Arch. Pharm.* **274**, 83 (1936).
- 104 **Miescher**, *Helv. Chim. Acta* **15**, 163 (1932).
- 105 **Wojahn**, *Arch. Pharm.* **274**, 89 (1936).
- 106 **Schwyzer**, *Diss. ETH*, S. 101 (1946); *Engl. Pat. Nr.* 294 118 (Ciba).
- 107 **Bovet**, *Arch. Int. Pharmacodyn.* **41**, 103 (1931).
- 108 **Eigene Versuche**, siehe Experimenteller Teil.
- 109 **Löfgren**, *Svensk Kem. Tidskrift*, **49**, 163 (1937).
- 110 **Tschitschibabin**, *DRP.* 374281.
- 111 **I. G. Farbenindustrie**, *DRP.* 440008.
- 112 **Camps**, *Arch. Pharm.* **273**, 687 (1899).
- 113 **Hofmann**, *Ber.* **14**, 2725 (1881); **15**, 762 (1882); **17**, 1406 (1884).
- 114 **Wallis und Lane**, *Organic Reactions*, New York (Wiley) **Bd. III**, 278 (1947).
- 115 **Mauguin**, *Ann. Chim. (8)*, **22**, 297 (1911).
- 116 **Wallis und Lane**, *Organic Reactions*, New York (Wiley), **Bd. III**, 278 (1947).
- 117 **I. G. Farbenindustrie**, *Schw. Pat.* 123,059.
- 118 **Ramsey, Baldwin und Tipson**, *J. Am. Chem. Soc.* **69**, 67 (1947).
- 119 **Ramsey, Baldwin und Tipson**, *J. Am. Chem. Soc.* **69**, 67 (1947).
- 120 **Von Arendonck und Shoule**, *J. Am. Chem. Soc.* **66**, 1284 (1944).
- 121 **Rubtsor** et al. *J. Gen. Chem. (USSR)* **16**, 1873 (1946); ref. in *Chem. Abstr.* **41**, 6254 (1947).

- 122 **Curd**, *Imp. Chem. Ind. Brit. Pat.* 579 502.
- 123 **Löfgren** und **Erdtmann**, *Svensk Kem. Tidskrift*, **49**, 163 (1939).
- 124 **Jacobs** und **Heidelberger**, *J. Am. Chem. Soc.* **39**, 1439 (1917).
- 125 **Curtius**, *Ber.* **23**, 3023 (1890); *J. Prakt. Chem.* **50**, 275 (1894).
- 126 **Nägeli** und **Stefanovitch**, *Helv. Chim. Acta* **11**, 609 (1928).
- 127 **Smith**, *Organic Reactions*, New York, (Wiley) **Bd. III**, 373 (1947).
- 128 **Nelles**, *Ber.* **65**, 1345 (1932).
- 129 **Thiele**, *Ber.* **41**, 2681 (1908).
- 130 **Lindemann**, *Ann.* **451**, 241 (1927).
- 131 **Spörri** und **Erikson**, *J. Am. Chem. Soc.* **60**, 400 (1938).
- 132 **Steinkopf**, *Ann.* **527**, 237 (1937).
- 133 **Graf**, *Ber.* **64**, 21 (1931).
- 134 **Strube**, *Diss. Delft*, **1946**, S. 57.
- 135 **Karrer**, *Lehrbuch der organ. Chemie*, Leipzig (Springer) VII. Aufl. 239 (1941).
- 136 **Jensch**, *Z. Angew. Chem.* **50**, 894 (1937).
- 136a **Camps**, *Arch. Pharm.* **237**, 687 (1899).
- 137 **Wojahn**, *Arch. Pharm.* **274**, 97 (1936).
- 138 **Wojahn**, *Arch. Pharm.* **294**, 99 (1936).
- 139 **Stotta** und **Bechnisch**, *Ber.* **68**, 758 (1935).
- 140 **Nelles**, *Ber.* **65**, 1345 (1932).
- 141 **Thiele**, *Ber.* **41**, 2681 (1908).
- 142 **Smith**, *Organic Reactions*, New York, (Wiley) **Band III**, 374 (1947).
- 143 **Lindemann** und **Bapst**, *Ann.* **426**, 29, 41 (1928).
- 144 **Powell**, *J. Am. Chem. Soc.* **51**, 2436 (1929).
- 145 **Curtius**, *Ber.* **23**, 3023 (1890).
- 146 **Smith**, *Organic Reactions*, New York, (Wiley) **Band III**, 369 (1947).
- 147 **Strube**, *Diss. Delft*, **1946**, S. 60.
- 148 **Dubos**, *Exper.* **3**, 45 (1947).
- 149 **Hirt** und **Hurni**, *Helv.* **32**, 378 (1949).
- 150 **Régnier**, *Compt. rend. Ac. Sci.* **177**, 558 (1923).
- 151 **Bieter** und **Burgess**, *J. Pharmacol.* **45**, 291 (1932).
-

CURRICULUM VITAE

Am 15. November 1920 wurde ich, Richard Lieberherr, in Bombay (Brit. Indien) als Sohn des damaligen Schweizerischen Konsuls für Vorderindien, Ernst Lieberherr und der Martha geb. Hemmeler geboren. Im Jahre 1928 kam ich allein zu meiner Grossmutter nach Ebnat-Kappel, um eine schweizerische Schule besuchen zu können. Erst 3 Jahre später kehrten meine Eltern aus Gesundheits-Rücksichten in die Schweiz zurück, wo sie zweimal den Wohnsitz wechselten, bis sie sich im Jahre 1936 in Kappel (SG) niederliessen. Infolgedessen besuchte ich der Reihe nach die Primarschulen von Ebnat (SG), Dietikon (ZH) und Küsnacht (ZH). Dann trat ich in das Gymnasium der Kantonsschule Zürich ein, um nach 3 Jahren in die Kantonsschule St. Gallen überzutreten. In den kritischen Tagen des Jahres 1940 rückte ich kurz nach bestandener Matura in den Militärdienst ein. In der Folge verzögerten die langen Dienstperioden, die ich als Offizier der schweren Fliegerabwehr absolvierte, den Beginn meines Studiums um mehr als 2 Jahre. Erst im Dezember 1942 konnte ich in die Chemie-Abteilung der ETH in Zürich eintreten, doch auch weiterhin wurde mein Studium durch ungewöhnlich lange Aktivdienste mehrmals unterbrochen. Erst nach Beendigung des Krieges im Jahre 1945 konnte ich das Versäumte wieder einholen. Nach erfolgreich bestandener Diplomprüfung begann ich im Sommer 1946 mit meiner Promotionsarbeit unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. J. Büchi am Pharmazeutischen Institut der ETH Zürich. Infolge Erkrankung meines Vaters musste ich diese Arbeit im Januar 1947 unterbrechen, um meinen Eltern zuhause in einer unglücklichen Situation beistehen zu können. In jener Zeit arbeitete ich als Chemiker im Forschungs-Laboratorium der Firma Heberlein in Wattwil. Als diese kritische Zeit überwunden war, ermöglichte es mir Herr Prof. Dr. J. Büchi, meine begonnene Promotionsarbeit zu beenden. Diese konnte ich im Dezember 1948 abschliessen.