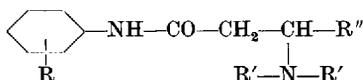


125. Über einige β -substituierte Fettsäureamide mit lokalanästhetischer Wirkung

von A. E. Wilder Smith und Emil Hofstetter.

(28. IV. 55.)

In zwei früheren Publikationen¹⁾²⁾ berichteten wir über Herstellung und pharmakologische Eigenschaften einiger β -Dialkylaminobuttersäureamide mit folgender allgemeiner Formel:



R = H, CH₃, Alkoxy, NO₂ oder NH₂; R' = CH₃ oder C₂H₅; R'' = CH₃

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Herstellung und den pharmakologischen Eigenschaften weiterer Derivate der gleichen Reihe.

Der Benzolkern wurde mit Chlor und Brom substituiert (R), die tertiäre Aminogruppe (R'—N—R') wurde zum Teil durch Piperidino-, 2-Methylpiperidino- oder Morpholino- ersetzt und R'' wurde bis zu C₃H₇ verlängert. Ausserhalb dieser Versuchsreihe wurden β -Methyl- β -piperidino-n-buttersäureanilid (IV), β -Piperidino-n-buttersäure-diphenylamid (XXI), β -Piperidino-n-buttersäure-cyclohexylamid (XXII), β -Piperidino-n-buttersäure-piperidid (XXIII) und 2-Piperidino-4-(β -piperidino-n-butyrylamino)-chinolin (XXIV) hergestellt. ω -(2-Methylpiperidino)-acetanilid (XXV), ω -(2-Methylpiperidino)-p-chloracetanilid (XXVI) und ω -(2-Methylpiperidino)-2,4-dichloracetanilid (XXVII) wurden zu Vergleichszwecken synthetisiert.

Mit Ausnahme dieser Essigsäureamide, welche über die entsprechenden Halide hergestellt wurden²⁾³⁾, konnten alle Verbindungen durch die Anlagerung des entsprechendenamins an das entsprechende α, β -ungesättigte Fettsäureamid hergestellt werden²⁾. In den meisten Fällen, bei welchen das Ausgangsamin über 100° siedet (z. B. Piperidin), wurde für die Anlagerung kein Druckgefäss benötigt; Kochen unter Rückfluss genügte. Die ungesättigten Fettsäureamide wurden nach den in der letzten Publikation bereits beschriebenen Methoden hergestellt²⁾.

Beim Versuch, Crotonsäure-diphenylamid aus Crotonylchlorid und Diphenylamin im geschlossenen Gefäss herzustellen, wurde durch Anlagerung des freigewordenen Chlorwasserstoffes β -Chlor-buttersäure-diphenylamid gebildet. Dieses Amid führte dann durch Umsetzung mit Piperidin zu XXI.

¹⁾ E. Hofstetter, Nature **170**, 980 (1952).

²⁾ E. Hofstetter & A. E. Wilder Smith, Helv. **36**, 1698 (1953).

³⁾ Vgl. J. Büchi und Mitarb., Helv. **34**, 278 (1951).

Wie in der letzten Veröffentlichung¹⁾ darauf hingewiesen wurde, führte die Umsetzung von β -Brombuttersäureanilid mit Diäthylamin zu Crotonsäureanilid. Dies steht im Einklang mit den Erfahrungen und der Theorie, dass die erhöhte Acidität des α -Wasserstoffatoms bei β -Halogen-carbonylverbindungen die Bildung von Doppelbindungen in alkalischem Milieu sehr begünstigt (F-Effekt). Kocht man nun z. B. β -Brombuttersäureanilid oder β -Brombuttersäure-2,4-dichloranilid einige Stunden mit Piperidin in Benzol (auf 1 Mol Anilid 2 Mol Amin), so entsteht in relativ guter Ausbeute β -Piperidinobuttersäureanilid (I) resp. -2,4-dichloranilid (XIV) neben etwas Crotonsäurederivat. Die Frage, ob es sich in diesem Falle teilweise um eine Substitutionsreaktion oder um eine Abspaltungs- und Anlagerungsreaktion handelt, konnte leicht abgeklärt werden. Kocht man das obenerwähnte Brombuttersäure-dichloranilid mit Piperidin in Benzol während 15 Min., so entstehen ca. 94% Crotonsäure-2,4-dichloranilid und ca. 5% XIV. Bei 4-stündiger Kochzeit entstehen ca. 10% ungesättigte Verbindung und ca. 90% XIV. Diese Versuche zeigen deutlich, dass auch in diesem Falle eine Anlagerung nach erfolgter Abspaltung vorliegt.

In folgenden Fällen führte die Anlagerungsmethode nicht zum Ziel:

Diäthylamin und 2-Methylpiperidin lagerten sich, im Gegensatz zu Piperidin, an Hexen-(2)-säure-2',4'-dichloranilid nicht an. 2-Methylpiperidin lagerte sich, im Gegensatz zu Diäthylamin und Piperidin, auch an Crotonsäure-2,4-dichloranilid nicht an, was beweist, dass die Hinderung der Anlagerung nicht allein von dem sek. Amin, sondern auch von der verlängerten aliphatischen Kette (R'') ausgeht.

2-Methyl-5-äthyl-piperidin konnte, im Gegensatz zu 2-Methylpiperidin, Piperidin, Morpholin und Diäthylamin, mit Crotonsäureanilid nicht zur Reaktion gebracht werden.

Von den aufgeführten Aminen liess sich Piperidin am besten anlagern, was im Einklang mit den besseren Ausbeuten und der Wärme-stabilität der β -Piperidinoderivate steht.

Beim Versuch, 2-Chlor-4-N-crotonylamino-chinolin mit Piperidin umzusetzen, entstand 2-Piperidino-4-(β -piperidino-n-butyrylamino)-chinolin (XXIV) und nicht die entsprechende 2-Chlor-Verbindung.

In den ersten Publikationen¹⁾ beschrieben wir β -Diäthylaminobuttersäure-p-phenetidid als die pharmakologisch wirksamste Verbindung. Von den Verbindungen, welche in der vorliegenden Arbeit beschrieben sind, haben V und XIV in Bezug auf die Wirkung, Gewebereizung und Toxizität die günstigsten Eigenschaften.

Die Beziehungen zwischen der chemischen Konstitution und der pharmakologischen Wirkung²⁾ (s. Tab. I) sind nicht eindeutig.

¹⁾ Helv. **36**, 1698 (1953). Nature **170**, 980 (1952).

²⁾ Herrn Prof. Dr. *Ed. Frommel* (Vorsteher des Institut de Thérapeutique de la Faculté de Médecine de Genève, Ecole de Médecine) danken wir auch an dieser Stelle für die pharmakol. Prüfung dieser Verbindungen.

Tabelle I.
$$\text{R}-\text{CO}-\text{CH}_2-\overset{\text{R}'}{\underset{\text{R}'''}{\text{C}}}-\text{R}''$$

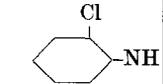
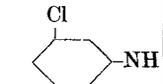
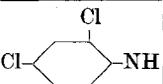
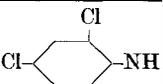
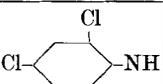
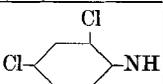
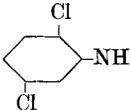
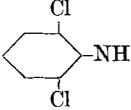
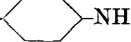
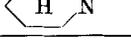
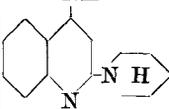
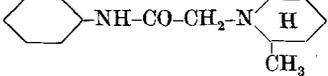
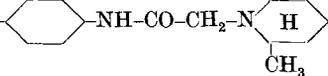
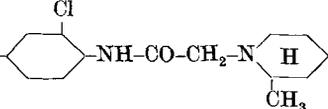
Nr.	R	R'	R''	R'''	Infiltrationsanästhesie	Oberflächenanästhesie	Akute Toxizität an d. Maus LD ₅₀ mg/kg	Reizung des Gewebes
I	C ₆ H ₅ -NH	H	CH ₃		+	+	800 sc. 240 ip.	○
II	C ₆ H ₅ -NH	H	C ₂ H ₅		++	+	500 sc.	+
III	C ₆ H ₅ -NH	H	C ₃ H ₇		++++	+	175 sc.	-
IV	C ₆ H ₅ -NH	CH ₃	CH ₃		++	+	125 sc.	-
V	C ₆ H ₅ -NH	H	CH ₃		++++	+++	225 sc.	(+)
VI	C ₆ H ₅ -NH	H	CH ₃		○	+	>600 sc.	-
VII		H	CH ₃	(C ₂ H ₅) ₂ =N	+++	+	450 sc.	+
VIII		H	CH ₃		++++	+++	171 sc. 115 ip.	++
IX		H	CH ₃		+	+	-	-
X		H	CH ₃		++++	+	238 sc. 183 ip.	++
XI		H	CH ₃		++++	+++	212 sc.	++
XII		H	CH ₃		+	○	350 sc.	-
XIII		H	CH ₃	(C ₂ H ₅) ₂ =N	++++	+	220 sc. 175 ip.	○
XIV		H	CH ₃		++++	+++	220 sc. 150 ip. 59 iv.	(+)
XV		H	C ₃ H ₇		○	+	-	-

Tabelle I (Fortsetzung).

Nr.	R	R'	R''	R'''	Infiltrationsanästhesie	Oberflächenanästhesie	Akute Toxizität an d. Maus LD ₅₀ mg/kg	Reizung des Gewebes
XVI		H	CH ₃		++++	+++	158 sc.	++
XVII		H	CH ₃		+	+	38 sc.	+++
XVIII	Br- 	H	CH ₃		+	+	180 sc.	+++
XIX	Br- 	H	CH ₃	(C ₂ H ₅) ₂ N	-	-	-	-
XX	C ₂ H ₅ O- 	H	C ₃ H ₇		○	+	-	-
XXI	(C ₆ H ₅) ₂ N	H	CH ₃		+	+	175 sc.	-
XXII		H	CH ₃		+	+	-	-
XXIII		H	CH ₃		+	○	-	-
XXIV		H	CH ₃		+++	++++	55 sc.	++
XXV					○	+	-	-
XXVI	Cl- 				○	○	-	-
XXVII	Cl- 				○	○	-	-

In Tabelle I bedeutet:

Spalten 6 und 7: + = schwächer als, ++ = gleich stark wie, +++ = stärker als, ++++ = 5–10mal stärker als Procain (Infiltration) oder Cocain (Oberflächen). ○ = keine Wirkung, - = nicht geprüft.

Spalte 9: ○ = keine, (+) = sehr schwache, + = schwache, ++ = starke, +++ = sehr starke Reizung. - = nicht geprüft.

Durch die Einführung von Chlor in den Benzolkern (an Stelle von H oder Alkoxy) bei den β -Diäthylamino- oder β -Piperidino-buttersäureaniliden wird die Infiltrations- und auch die Oberflächenanästhesie zum Teil erheblich gesteigert (vgl. VII, VIII, X, XI, XIII, XIV und XVI mit I oder Alkoxyderivaten in Helv. **36**, 1698 (1953)).

Die Einführung von Morpholin als R''' an Stelle von Piperidin oder Diäthylamin setzt die lokalanästhetische Wirkung bedeutend herab (vgl. VI mit I und XII mit XIII und XIV).

Die entsprechende Einführung von 2-Methylpiperidin als R''' steigert die Infiltrations- und Oberflächenanästhesie wesentlich beim Buttersäureanilidderivat und vermindert sie interessanterweise bei dem entsprechenden p-Chlorderivat (vgl. V mit I und IX mit VII und VIII).

Bei Verlängerung der Seitenkette R'' bei I wird die Infiltrationsanästhesie und zugleich die Toxizität verstärkt (vgl. I, II und III). Wird bei III Cl oder Äthoxy in den Benzolkern eingeführt, so fällt die Wirkung merkwürdigerweise stark ab (vgl. XV und XX mit III, vgl. im Gegensatz dazu I mit VIII).

Xylocainähnliche Körper, $C_6H_5-NH-CO-CH_2-N(C_2H_5)_2$, bei denen Diäthylamin durch 2-Methylpiperidin ersetzt wurde und bei welchen im Benzolkern 1–2 Cl eingeführt wurden, zeigten keine oder nur sehr schwache anästhetische Wirkung (siehe XXV, XXVI, XXVII).

Die Infiltrationsanästhesie wurde meist mit 1-prom. Lösungen und die Oberflächenanästhesie mit 1-proz. Lösungen durchgeführt.

Die Infiltrationsanästhesie wurde am Meerschweinchenrücken nach Bülbring und die Oberflächenanästhesie am Meerschweinchenauge (Cornea) geprüft.

Die Reizung des Gewebes wurde am Kaninchenohr ausgetestet.

Experimenteller Teil^{1) 2)}.

Crotonsäure-2,4-dichloranilid. 81 g 2,4-Dichloranilin (frisch destilliert) wurden in 500 cm³ Aceton gelöst. Nach der Zugabe von 81 g Na-Carbonat wurden 52,3 g Crotonylchlorid bei 15–25° langsam zugegeben. Hierauf wurde 15 Min. bei 30–35° gehalten. Danach wurde das Reaktionsgemisch in ca. 1000 cm³ kaltes Wasser gegossen, mit Salzsäure kongosauer gestellt, der ausgefallene Niederschlag abgenutscht, mit kaltem Wasser neutral gewaschen und bei 40–50° im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 105 g (91%); Smp. 154–155°. Für die Analyse wurde dreimal aus Alkohol umkristallisiert, Smp. 156–157°.

$C_{10}H_9ONCl_2$ (230,09) Ber. N 6,09 Cl 30,82% Gef. N 6,08 Cl 30,57%

Analog dieser Vorschrift wurden die andern α, β -ungesättigten Fettsäureamide hergestellt³⁾. Einige Daten dieser Verbindungen sind in der Tab. II aufgeführt.

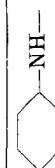
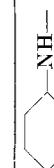
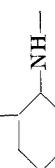
¹⁾ Die Smp. sind nicht korrigiert.

²⁾ Den Herren *A. Ciotto* und *P. Sommer* danken wir für die Mithilfe bei dieser Arbeit.

³⁾ Vgl. Helv. **36**, 1698 (1953).

Tabelle II.



R	R'	R''	Smp. °C	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Analysen: %			Ausb. %	Für Analyse umkrist. aus:
					Ber. N	Gef. N	Ber. Cl		
	H	CH ₃	siehe Helv. 36, 1698 (1953).						
	H	C ₂ H ₅	69	C ₁₁ H ₁₃ ON (175,22)	8,00	8,05	—	—	—
	H	C ₃ H ₇	102-103	C ₁₂ H ₁₅ ON (189,25)	7,40	7,26	—	—	Benzol-Petroläther
	CH ₃	CH ₃	129-130	C ₁₁ H ₁₃ ON (175,22)	7,99	8,00	—	—	Äthanol
	H	CH ₃	171-172	C ₁₀ H ₁₀ ONCl (195,65)	7,16	6,94	18,12	18,01	Äthanol
	H	CH ₃	107-108	C ₁₀ H ₁₀ ONCl (195,65)	7,16	7,03	18,12	17,91	Äthanol
	H	CH ₃	94-95	C ₁₀ H ₁₀ ONCl (195,65)	—	—	18,12	17,82	Benzol
	H	C ₃ H ₇	98	C ₁₂ H ₁₃ ONCl ₂ (258,14)	5,43	5,49	27,47	27,56	Methanol

	H	CH ₃	153	C ₁₀ H ₉ ONCl ₂ (230,09)	6,09	6,08	30,82	30,76	35	Äthanol
	H	CH ₃	199	C ₁₀ H ₉ ONCl ₂ (230,09)	6,09	6,10	30,82	30,71	36	Aceton
	H	CH ₃	168	C ₁₀ H ₁₀ ONBr (240,11)	5,83	5,81	—	—	83	Äthanol-Wasser
	H	C ₂ H ₇	95	C ₁₄ H ₁₉ O ₂ N (233,30)	6,00	6,04	—	—	72	Äthanol-Wasser
	H	CH ₃	133-134	C ₁₀ H ₁₇ ON (167,25)	8,38	8,43	—	—	84	Äthanol
	H	CH ₃	Sdp.93/ 0,6 mm	C ₉ H ₁₅ ON (153,22)	9,14	8,98	—	—	61	Destilliert
	H	CH ₃	171-173	C ₁₃ H ₁₇ ON ₂ Cl (246,69)	11,36	11,49	14,37	14,33	38	Äthanol

* Aufarbeitung: Nach beendeter Reaktion wurde vom Niederschlag getrennt, die klare Acetonlösung eingeeengt und der Rückstand destilliert.

** Herstellung: An Stelle von Aceton wurde Dioxan verwendet, und anstatt 15 Min. bei 30-35° wurde 2 Std. bei 90-100° gehalten.

β -Brom-n-buttersäure-2,4-dichloranilid. 8,1 g 2,4-Dichloranilin wurden in 30 cm³ Aceton gelöst und nach Zugabe von 9 g Na-Carbonat mit 9,3 g β -Brombuttersäurechlorid bei Zimmertemperatur versetzt. Nach dem Eintragen des Chlorids wurde ca. 15 Min. bei Zimmertemperatur stehengelassen, dann in Wasser gegossen, angesäuert und der Niederschlag abgenutscht. Ausbeute: 13,5 g (87%). Für die Analyse wurde viermal aus Methanol-Wasser umkristallisiert, Smp. 104°.

C₁₀H₁₀ONCl₂Br (311,02) Ber. N 4,50% Gef. N 4,86%

β -Piperidino-n-buttersäure-2,4-dichloranilid (XIV). a) Aus Crotonsäure-2,4-dichloranilid. 100 g Crotonsäuredichloranilid und 170 cm³ Piperidin wurden zusammen 1—2 Std. unter Rückfluss gekocht. Danach wurde das überschüssige Piperidin im Vakuum abdestilliert und der Rückstand warm in 500 cm³ Wasser und 40 cm³ ca. 10-n. Salzsäure gegossen. Die warme Lösung wurde filtriert (zur Abtrennung des evtl. noch vorhandenen Ausgangsproduktes) und mit ca. 50 cm³ konz. Natronlauge alkalisch gestellt, wobei die Base als beim Abkühlen kristallisierendes Öl ausfiel. Nach dem Abnutschen der Base wurde diese gut mit kaltem Wasser gewaschen und im Vakuum bei 40—50° getrocknet. Ausbeute: 120 g (87%); Smp. 84—87°. Für die Analyse wurde dreimal aus Petroläther umkristallisiert, Smp. 85—87°.

C₁₅H₂₀ON₂Cl₂ Ber. C 57,15 H 6,39 N 8,89 Cl 22,49%
(315,24) Gef. „ 57,09 „ 6,47 „ 8,82 „ 22,46%

Hydrochlorid. 120 g Base, in 500 cm³ Essigester warm gelöst, wurden mit der berechneten Menge 8-n. alkoholischer Salzsäure versetzt. Während des Abkühlens auf 0° kristallisierte das Hydrochlorid in guter Ausbeute aus; Smp. 165—166°.

Die andern β -Piperidino-, β 2-Methylpiperidino- und β -Morpholinverbindungen wurden entsprechend hergestellt. Reaktions-Temperatur und Dauer: Bis 15 Std. Rückfluss oder Erhitzen auf 150—160° während 8—15 Std. im Autoklav. Blieb die Base ölig, so wurde sie in Äther aufgenommen, getrocknet und der Ätherrückstand durch Lösen in abs. Äther oder Essigester und Versetzen mit alkoholischer oder gasförmiger Salzsäure ins Hydrochlorid überführt. Die β -Diäthylamino-Verbindungen wurden durch Erhitzen im Autoklav erhalten, wie in der letzten Publikation¹⁾ beschrieben wurde. Tab. III enthält einige Daten über diese Verbindungen.

b) Aus β -Brombuttersäure-2,4-dichloranilid. 2,5 g β -Brombuttersäure-dichloranilid wurden in 30 cm³ Benzol gelöst und mit 1,4 g Piperidin 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Danach wurde auf ca. 10° abgekühlt. Das auskristallisierte Gemisch von Piperidinhydrobromid und Crotonsäuredichloranilid wurde abgenutscht und zur Entfernung des Piperidinhydrobromids mit Wasser gewaschen. Das als Rückstand erhaltene unges. Dichloranilid wurde getrocknet. Ausbeute: 0,17 g (9,2%); Smp. 153—155°, Misch-Smp. mit Crotonsäuredichloranilid aus Dichloranilin und Crotonylechlorid ebenso.

Die Benzolmutterlauge wurde mit Petroläther verdünnt, mit verdünnter Salzsäure ausgeschüttelt und die wässrige saure Lösung alkalisch gestellt. Es fiel XIV aus. Ausbeute: 2,3 g (90,6%); Smp. 83—86° (identisch mit XIV aus Crotonsäuredichloranilid hergestellt).

Die mit verd. Salzsäure gewaschene Benzollösung wurde getrocknet und eingedampft; sie ergab kein Ausgangsprodukt.

Ausbeuten nach verschiedenen Kochzeiten:

Kochzeit in Min.	% Ausgangs- produkt	% ungesättigte Verbindung	% XIV
5	8	91	0
10	0	99	0
15	0	94	5
120	0	59	40
240	0	9,2	90,6

¹⁾ Helv. 36, 1698 (1953).

$$\begin{matrix} R' \\ | \\ R-CO-CH_2-C-R'' \\ | \\ R''' \end{matrix}$$
Tabelle III.

Nr.	Analysiertes Produkt: Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Smp. °C	Analysen: %										Ausb. %	Für Analyse umkrst. aus:
			Ber. C	Gef. C	Ber. H	Gef. H	Ber. N	Gef. N	Ber. Cl	Gef. Cl				
I	C ₁₅ H ₂₃ ON ₂ , HCl (282,81)	212–213	63,70	63,55	8,20	8,13	9,92	9,81	12,54	12,50	40	Äthanol-Essigester		
II	C ₁₆ H ₂₄ ON ₂ , HCl (296,83)	185	64,74	64,52	8,49	8,50	9,44	9,35	11,95	11,73	67	Aceton-Essigester		
III	C ₁₇ H ₂₆ ON ₂ (274,40)	106–107	74,41	74,37	9,55	9,46	10,21	10,26	—	—	26	Äthanol-Wasser		
IV	C ₁₆ H ₂₄ ON ₂ (260,37)	108–109	73,80	73,72	9,29	9,35	10,76	10,70	—	—	13	Äthanol-Wasser		
V	C ₁₆ H ₂₃ ON ₂ , HCl (296,83)	202	64,74	64,79	8,49	8,40	9,44	9,50	11,95	11,87	35	Methanol-Wasser		
VI	C ₁₄ H ₂₀ O ₂ N ₂ , HCl (284,79)	127	59,04	58,84	7,43	7,43	9,84	9,82	12,45	12,33	84	Äthanol-Äther		
VII	C ₁₄ H ₂₁ ON ₂ Cl, HCl (305,25)	133–137	55,08	54,88	7,27	6,97	9,18	8,96	23,23	23,15	23	Äthanol-Essigester		
VIII	C ₁₅ H ₂₁ ON ₂ Cl (280,79)	105–107	64,16	64,29	7,54	7,42	9,98	9,94	12,63	12,65	71	Äthanol		
IX	C ₁₆ H ₂₂ ON ₂ Cl, HCl (331,28)	211	58,00	58,15	7,30	7,18	8,46	8,54	21,41	21,39	9	Äthanol-Äther		
X	C ₁₅ H ₂₁ ON ₂ Cl (280,79)	85–86	64,16	63,93	7,54	7,41	9,98	10,20	12,63	12,32	71	Äthanol		
XI	C ₁₅ H ₂₁ ON ₂ Cl (280,79)	115–116	64,16	64,36	7,54	7,92	9,98	9,80	12,63	12,63	49	Aceton		
XII	C ₁₄ H ₁₈ O ₂ N ₂ Cl ₂ , HCl (353,68)	169	47,54	47,62	5,42	5,55	7,92	7,74	30,08	30,06	73	Äthanol-Äther		
XIII	C ₁₄ H ₂₀ ON ₂ Cl ₂ (303,23)	70–72	55,45	55,53	6,65	6,51	9,24	9,11	23,39	23,35	50	Petroläther		
XV	C ₁₇ H ₂₄ ON ₂ Cl, HCl (379,76)	166	53,76	53,77	6,64	6,54	7,38	7,33	28,01	28,10	34	Methanol-Äther		
XVI	C ₁₅ H ₂₀ ON ₂ Cl ₂ (315,24)	111–112	57,15	57,24	6,39	6,56	8,89	8,74	22,49	22,23	46	Aceton		
XVII	C ₁₅ H ₂₀ ON ₂ Cl ₂ (315,24)	92	57,15	57,30	6,39	6,06	8,89	8,99	22,49	22,53	57	Äther-Petroläther		
XVIII	C ₁₃ H ₂₁ ON ₂ Br (325,26)	122	55,39	55,44	6,51	6,56	8,61	8,65	Br: 24,57	24,45	80	Äthanol-Wasser		
XIX	C ₁₄ H ₂₁ ON ₂ Br, HCl (349,71)	147	48,08	48,07	6,34	6,34	8,01	7,99	Cl+Br: 32,99	32,58	19	Äthanol-Äther		
XX	C ₁₉ H ₃₀ O ₂ N ₂ , HCl (354,91)	166	64,30	64,29	8,80	8,71	7,89	7,86	9,99	10,12	13	Äthanol-Äther		
XXII	C ₁₅ H ₂₈ ON ₂ (252,39)	86–88	71,38	71,09	11,18	11,45	11,10	11,34	—	—	63	Petroläther		
XXIII	C ₁₄ H ₂₆ ON ₂ , HCl (274,84)	210–215	61,18	61,29	9,90	9,86	10,19	10,29	12,90	12,70	63	Äthanol-Essigester		
XXIV	C ₂₂ H ₃₂ ON ₄ (380,52)	149–150	72,59	72,44	8,48	8,66	14,73	14,54	—	—	59	Aceton		

β -Chlor-n-buttersäure-diphenylamid. 17 g Diphenylamin und 11 g Crotonylchlorid wurden mit 70 cm³ abs. Äther 4 Std. im Autoklav auf 100–120° erhitzt. Danach wurde abgekühlt, der Äther verdunstet, der feste Rückstand nacheinander mit verdünnter Natronlauge, verd. Salzsäure und Wasser gewaschen und dann getrocknet. Ausbeute: 18,2 g (66,5%); Smp. 123–125°. Für die Analyse wurde viermal aus Alkohol umkristallisiert, Smp. 127–128°.

$C_{16}H_{16}ONCl$ (273,76)	Ber. C 70,20	H 5,89	N 5,11	Cl 12,95%
	Gef. „ 70,24	„ 5,91	„ 5,03	„ 12,90%

β -Piperidino-n-buttersäure-diphenylamid (XXI). 12 g β -Chlorbuttersäure-diphenylamid wurden in 50 cm³ Piperidin gelöst und über Nacht unter Rückfluss gekocht. Danach wurde der Piperidinüberschuss abdestilliert, der Rückstand in verdünnte Salzsäure gegossen und die etwas trübe Lösung filtriert. Die klare salzsaure Lösung wurde alkalisch gestellt, wobei ein Öl ausfiel, das nicht fest wurde. Dieses Öl wurde in Äther aufgenommen und zur vollständigen Entfernung des Piperidins gut mit Wasser gewaschen. Die gut getrocknete Ätherlösung wurde mit 3 cm³ 8-n. alkoholischer Salzsäure versetzt. Das Hydrochlorid fiel als halbsteife Masse aus, welche durch Verreiben mit Essigester fest wurde. Ausbeute: 7,5 g (48%); Smp. 184–185°. Für die Analyse wurde dreimal aus Alkohol-Äther umkristallisiert; Smp. 187–188°.

$C_{21}H_{27}ON_2Cl$ (358,90)	Ber. C 70,27	H 7,58	N 7,81	Cl 9,88%
	Gef. „ 70,31	„ 7,51	„ 7,81	„ 9,83%

ω -Chlor-2, 4-dichloracetanilid¹⁾ wurde analog den Crotonsäureaniliden hergestellt. Ausbeute: 80%; Smp. 102°. Für die Analyse wurde dreimal aus Methanol umkristallisiert.

$C_8H_6ONCl_3$ (238,51)	Ber. Cl 44,60	Gef. Cl 44,15%
-------------------------	---------------	----------------

ω -(2-Methylpiperidino)-2, 4-dichloracetanilid (XXVII). Die Lösung von 12,0 g ω , 2, 4-Trichloracetanilid in 50 cm³ Alkohol wurde mit 10,0 g 2-Methylpiperidin versetzt und über Nacht unter Rückfluss gekocht. Danach wurde in Wasser gegossen und das ausgeschiedene Öl in Äther aufgenommen. Die Ätherlösung wurde mit Wasser ausgeschüttelt, getrocknet und eingedampft. Da der Rückstand nicht kristallisierte, wurde er in abs. Äther gelöst und mit alkoholischer Salzsäure als Hydrochlorid ausgefällt. Ausbeute: 15 g (89%); Smp. 180–182°. Für die Analyse wurde viermal aus Methanol-Äther umkristallisiert; Smp. 185°.

$C_{14}H_{19}ON_2Cl_3$ (337,68)	Ber. C 49,79	H 5,67	N 8,30	Cl 31,50%
	Gef. „ 49,60	„ 5,58	„ 8,27	„ 31,30%

ω -(2-Methylpiperidino)-p-chloracetanilid (XXVI) und ω -(2-Methylpiperidino)-acetanilid (XXV) wurden entsprechend hergestellt.

XXVI. Ausbeute: 66%. Für die Analyse wurde das Hydrochlorid viermal aus Methanol-Äther umkristallisiert; Smp. 213°.

$C_{14}H_{20}ON_2Cl_2$ (303,23)	Ber. C 55,45	H 6,65	N 9,24	Cl 23,39%
	Gef. „ 55,51	„ 6,51	„ 9,47	„ 23,28%

XXV. Ausbeute: 88%. Für die Analyse wurde viermal aus Methanol-Äther umkristallisiert; Smp. 183°.

$C_{14}H_{21}ON_2Cl$ (268,78)	Ber. C 62,56	H 7,88	N 10,42	Cl 13,19%
	Gef. „ 62,56	„ 7,75	„ 10,47	„ 13,21%

¹⁾ ω -Chlor-p-chloracetanilid und ω -Chloracetanilid wurden auf gleiche Weise hergestellt. Die Verbindungen waren mit denjenigen, welche *M. A. Collet*, Bull. Soc. chim. France [3] **27**, 539 (1902), und *P. J. Meyer*, Ber. deutsch. chem. Ges. **8**, 1152 (1875), beschrieben haben, identisch.

SUMMARY.

The preparation and properties of further fatty acid anilides showing anaesthetic action are described and the relationship between chemical constitution and physiological effect is discussed. Two very active compounds having relatively low toxicities have been discovered, namely:—

β -piperidino-n-butyric-acid-2,4-dichloranilide (XIV) and β -(2-methylpiperidino)-n-butyric-acid-anilide (V). A number of similar anilides show high activities, but other undesirable properties such as tissue irritation render them less useful.

Pharmazeutische Abteilung der
Ed. Geistlich Söhne AG., Wolhusen.

126. Zur Kenntnis des Kohlenstoffringes.

66. Mitteilung¹⁾.

Über den nichtklassischen Verlauf der Substitutions- und Eliminationsreaktionen bei mittleren Ringverbindungen. Die Reaktion von Cyclodecylamin mit salpetriger Säure

von V. Prelog, H. J. Urech, A. A. Bothner-By und J. Würsch.

(7. V. 55.)

Die Cycloolefine mit einer mittleren Ringgliederzahl reagieren mit Perameisensäure auf eine ungewohnte, nichtklassische Weise. Statt der zu erwartenden 1,2-Diole bilden sich dabei Diole mit einer grösseren Entfernung der Hydroxyle. So entsteht aus cis-Cycloocten ein Cyclooctandiol-(1,4)²⁾, aus dem cis- und aus dem trans-Cyclononen ein Gemisch der beiden stereoisomeren Cyclononandiole-(1,5)³⁾ und schliesslich aus dem cis-Cyclodecen das eine und aus dem trans-Cyclodecen das andere stereoisomere Cyclodecandiol-(1,6)⁴⁾. Aus dem cis- und aus dem trans-Cycloundecen wurde je ein Cycloundecandiol erhalten, mit zurzeit noch unbekanntem Abstand der Hydroxyle. Diese Cycloundecandiole sind jedoch verschieden von den beiden stereoisomeren Cycloundecandiolen-(1,2)⁵⁾. Die niedrigeren und die höheren Cycloolefine wie z. B. das Cyclohepten⁴⁾ und die Cyclo-dodecene⁶⁾ reagieren dagegen normal, unter Bildung von 1,2-Diolen.

¹⁾ 65. Mitt. Helv. **38**, 434 (1955).

²⁾ A. C. Cope, S. W. Fenton & C. F. Spencer, J. Amer. chem. Soc. **74**, 5885 (1952).

³⁾ V. Prelog, K. Schenker & W. Küng, Helv. **36**, 471 (1953).

⁴⁾ V. Prelog & K. Schenker, Helv. **35**, 2044 (1952).

⁵⁾ Nach unveröffentlichten Versuchen von Dr. Valerie Boarland.

⁶⁾ Nach unveröffentlichten Versuchen von Dr. Margrit Speck.