

### Zusammenfassung.

Der Ring D des Lanostadienols, an welchen die Isooctyliden-Seitenkette gebunden ist, ist fünfgliedrig. Für das Lanostadienol stehen somit heute die Konstitutionsformeln XI, XII und XIII zur Diskussion, die sich nur in der Haftstelle dieser langen Seitenkette voneinander unterscheiden.

Organisch-chemisches Laboratorium  
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

## 9. Synthèse et action pharmacologique de quelques dérivés des acides dialcoylmaloniques

(dialcoylaminoéthylamides et esters de dialcoylaminoéthanol)

par J. Büchi, G. Enézian<sup>1</sup>), H. Eichenberger et R. Lieberherr.

(21 XI 51)

L'étude détaillée et systématique des hypnotiques de synthèse et des rapports entre leurs structures chimiques et leurs actions pharmacologiques nous a donné l'idée de chercher à obtenir des dérivés aliphatiques contenant à la fois l'atome de carbone quaternaire de l'acide malonique disubstitué, une fonction ester et une ou plusieurs fonctions amide.

La décomposition de la molécule du barbital sodique en solution aqueuse, due à la basicité du milieu, est bien connue. Le monouréide de l'acide diéthylmalonique, produit intermédiaire de cette décomposition, n'est pas un hypnotique. Nous avons pensé que cela pouvait être attribué à la présence du groupement  $-\text{COOH}$  libre; c'est pourquoi nous avons tâché de le bloquer sous forme d'ester et d'obtenir ainsi le monouréide du diéthylmalonate monoéthylrique  $(\text{C}_2\text{H}_5\text{OOC})\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)_2-\text{CONHCONH}_2$ . Certaines difficultés d'ordre pratique qui feront l'objet d'une communication ultérieure ne nous ont pas permis d'obtenir ce corps avec un bon rendement. Dès lors, nous avons préparé des dérivés azotés à caractère basique, se rattachant d'une part à la série des dialcoylaminoéthylamides et, d'autre part, aux esters basiques<sup>2</sup>) du dialcoylaminoéthanol avec des acides dialcoylmaloniques monoestérifiés. L'action pharmacologique de ces dérivés a été étudiée quant à leur toxicité et à leurs effets analgésique, sédatif et spasmolytique.

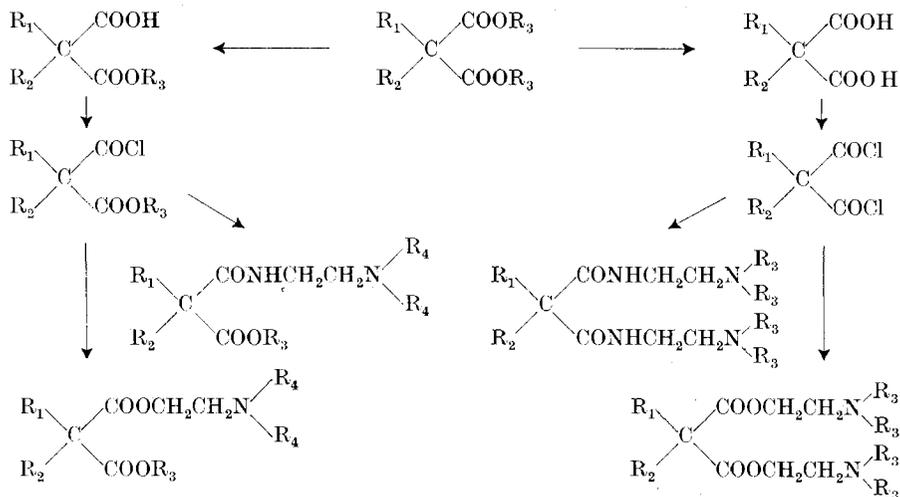
<sup>1</sup>) G. Enézian, Synthèse de nouveaux dérivés hypnotiques des acides dialcoylmaloniques. Thèse E.P.F., Zurich (1951).

<sup>2</sup>) McBay, Jenkins & Data, J. Am. pharmaceut. Ass. **39**, 138 (1950).

## Partie expérimentale.

Les F. sont déterminés au bloc de *Kofler* sans correction. Les microanalyses ont été effectuées sous la direction de Mesdames *Grütter-Aebi & Kunz* dans le « Mikrolaboratorium der chemisch-technischen Abteilung der ETH. ».

La suite des opérations peut être résumée par le schéma



*Saponification partielle des dialcoylmalonates diéthyliques*: Dans une solution bouillante de 70 g (1,25 mole) de potasse caustique dans 150 cm<sup>3</sup> d'éthanol à 95% et 150 cm<sup>3</sup> d'eau, on introduit 1 mole de dialcoylmalonate diéthylique dissoute dans 150 cm<sup>3</sup> d'éthanol. Après 2 h. de chauffe au bain-marie, on distille l'alcool sous vide à 25°. On extrait à l'éther, en présence de glace, le diester qui n'a pas réagi, soit environ 6%.

On acidifie à l'acide chlorhydrique en présence de glace jusqu'au virage du papier Congo, puis on extrait à l'éther le mélange de mono- et de diacide, après l'avoir lavé et séché sur du sulfate de sodium déshydraté, on élimine le solvant et on sépare le monoacide par distillation à pression réduite. A la température de distillation du monoester, le diacide reste sous forme de magma cristallin dans le ballon. Il peut être recristallisé dans du benzène à chaud.

Esters acides obtenus, v. tableau 1.

Tableau 1.

Monoesters éthyliques d'acides dialcoylmaloniques C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OCO—CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>—COOH.

R <sub>1</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
R <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	iso-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
Eb.	93–95°/0,5 mm	92°/0,4 mm	118°/0,15 mm	133°/2 mm	107°/0,45 mm
Rdt.	87,5%	50%	72%	96%	42%

*Préparation des chlorures d'acides des dialcoylmalonates monoéthyliques*: Dans un ballon rodé muni d'un réfrigérant à reflux surmonté d'un tube de chlorure de calcium, on introduit 1 mole d'ester acide et 1,16 mole de chlorure de thionyle et on chauffe légèrement au bain-marie. La réaction s'amorce à environ 60° (fort dégagement gazeux); elle dure 3 à 5 h., après quoi on chauffe au bain-marie bouillant jusqu'à élimination des vapeurs acides. On distille sous vide, à l'abri de l'humidité.

Chlorures d'acides obtenus, v. tableau 2.

**Tableau 2.**

Chlorures d'acides dialcylmalonates monoéthyliques  $C_2H_5OCO-CR_1R_2-COCl$

R <sub>1</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
R <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	iso-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
Eb.	66°/16mm	93-95°/20 mm	107°/15 mm	123°/20 mm	112°/16 mm
Rdt.	96%	96%	93%	86%	70%

*Préparation des amides* : 1 mole de chlorure d'acide est dissoute dans environ 6 moles de benzène absolu. On ajoute 0,5 mole de carbonate de sodium calciné et on introduit avec précaution, par petites quantités, 1 mole de dialcylaminoéthylamine. Il se produit un fort dégagement de chaleur accompagné de vapeurs blanches. Après refroidissement du mélange, on chauffe deux h. au bain-marie jusqu'à la fin du dégagement de CO<sub>2</sub>. Après 12 h. de repos, on filtre du NaCl formé et distille le filtrat sous vide.

On obtient les bases libres du tableau 3.

**Tableau 3.**

Dialcylaminoéthylamides de R<sub>1</sub> R<sub>2</sub> — malonates monoéthyliques.

Formule	Rende-ment	Ebullition de la base	Analyse		F. du chlorhydrate
			calculé % C % H	trouvé % C % H	
$\begin{array}{c} C_2H_5 \quad COOC_2H_5 \\ \diagdown \quad / \\ C \\ \diagup \quad \diagdown \\ C_2H_5 \quad CONHCH_2CH_2N \begin{array}{l} / \quad \diagdown \\ CH_3 \quad CH_3 \end{array} \end{array}$	40%	102-103°/ 0,3 mm	60,43 10,14	60,60 10,28	105,5°
$\begin{array}{c} CH_3 \quad COOC_2H_5 \\ \diagdown \quad / \\ C \\ \diagup \quad \diagdown \\ CH_3 \quad CONHCH_2CH_2N \begin{array}{l} / \quad \diagdown \\ C_2H_5 \quad C_2H_5 \end{array} \end{array}$	80%	108°/0,35 mm	60,43 10,14	60,57 10,16	76-77°
$\begin{array}{c} C_2H_5 \quad COOC_2H_5 \\ \diagdown \quad / \\ C \\ \diagup \quad \diagdown \\ C_2H_5 \quad CONHCH_2CH_2N \begin{array}{l} / \quad \diagdown \\ C_2H_5 \quad C_2H_5 \end{array} \end{array}$	80%	119°/0,5 mm	62,90 10,56	62,93 10,48	104-105°
$\begin{array}{c} C_2H_5 \quad COOC_2H_5 \\ \diagdown \quad / \\ C \\ \diagup \quad \diagdown \\ n-C_3H_7 \quad CONHCH_2CH_2N \begin{array}{l} / \quad \diagdown \\ C_2H_5 \quad C_2H_5 \end{array} \end{array}$	94%	124°/0,6 mm	63,96 10,74 57,04* 9,87*	63,53 10,63 57,03* 9,73*	39°
$\begin{array}{c} C_2H_5 \quad COOC_2H_5 \\ \diagdown \quad / \\ C \\ \diagup \quad \diagdown \\ n-C_4H_9 \quad CONHCH_2CH_2N \begin{array}{l} / \quad \diagdown \\ C_2H_5 \quad C_2H_5 \end{array} \end{array}$	70%	130°/0,6 mm	64,93 10,90	65,08 11,07	—
$\begin{array}{c} C_2H_5 \quad COOC_2H_5 \\ \diagdown \quad / \\ C \\ \diagup \quad \diagdown \\ iso-C_3H_7 \quad CONHCH_2CH_2N \begin{array}{l} / \quad \diagdown \\ C_2H_5 \quad C_2H_5 \end{array} \\ C_3H_5 \end{array}$	77%	134°/0,5 mm	65,35 10,32	65,08 9,95	—

\* Chlorhydrate.

*Préparation des monoesters basiques:* On opère comme pour la préparation des amides, en remplaçant la dialcoylaminoéthylamine par du dialcoylaminoéthanol. Les produits obtenus figurent dans le tableau 4.

Tableau 4.

Monoesters basiques de dialcoylaminoéthanol et de R<sub>1</sub> R<sub>2</sub>—malonates monoéthylliques.

Formule	Rende- ment	Ebullition de la base	Analyse		F. du chlor- hydrate
			calculé % C % H	trouvé % C % H	
$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \quad \text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C}_2\text{H}_5 \quad \text{COOC}_2\text{H}_5 \end{array}$	49%	112–114°/ 0,2 mm	52,78* 8,86*	52,52* 9,00*	90,5°
$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \quad \text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{array}{l} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C}_2\text{H}_5 \quad \text{COOC}_2\text{H}_5 \end{array}$	78– 80%	113,5°/ 0,7 mm	62,68 10,17 55,80* 9,37*	62,36 9,97 55,71* 9,38*	105°
$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \quad \text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{array}{l} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{n-C}_4\text{H}_9 \quad \text{COOC}_2\text{H}_5 \end{array}$	80%	120°/0,45 mm	64,72 10,55	64,49 11,89	93°
$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \quad \text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{array}{l} \text{n-C}_4\text{H}_9 \\ \text{n-C}_4\text{H}_9 \end{array} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C}_2\text{H}_5 \quad \text{COOC}_2\text{H}_5 \end{array}$	83%	130°/0,4 mm	66,42 10,86	66,75 11,12	—

\* Chlorhydrate.

*Préparation de l'acide diéthylmalonique:* L'ester est saponifié par de la potasse hydroalcoolique<sup>1)</sup>. Le passage par le sel calcique permet d'avoir un produit plus pur que lorsqu'on libère et sépare l'acide directement. Dans le premier cas, le rendement est de 75% et F. 122° tandis que dans le deuxième cas, on a 88% et 121–123°. Pour la suite des réactions, le produit obtenu directement est suffisamment pur.

*Préparation du dichlorure d'acide:* On procède comme pour la préparation du monochlorure, sauf que l'on prend une quantité double de chlorure de thionyle. Rendement 70%, Eb. 86°/20 mm.

*Préparation des diamides:* On procède comme pour la préparation des monoamides, sauf que pour chaque mole du dichlorure d'acide on prend 2 moles de dialcoylaminoéthylamine et une mole de carbonate de sodium calciné. Rendements et analyses, v. tableau 5.

*Préparation du diester basique:* Mêmes conditions que pour les diamides, avec remplacement de la dialcoylaminoéthylamine par du dialcoylaminoéthanol (v. tableau 5).

*Préparation des chlorhydrates:* On dissout dans un erlenmeyer environ 10 g de base dans 50 cm<sup>3</sup> d'éther absolu et on introduit du gaz chlorhydrique. Le chlorhydrate précipité est filtré à l'abri de l'humidité. On le dissout à chaud dans 10 cm<sup>3</sup> d'alcool absolu, on évapore partiellement l'alcool et on précipite en ajoutant environ 250 cm<sup>3</sup> d'éther absolu. F. des chlorhydrates ainsi que quelques-unes des analyses, v. tableaux 3, 4 et 5.

<sup>1)</sup> G. Enézian, loc. cit.

Tableau 5.

Dérivés symétriques à fonction basique de l'acide diéthylmalonique  $(C_2H_5)_2C(COR)_2$ .

R –	Rende- ment	Ebullition de la base	F. de la base	Analyse		F. du dichlor- hydrate
				calculé % C % H	trouvé % C % H	
$\begin{array}{c} \text{—NHCH}_2\text{CH}_2\text{N} \\ \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array} \end{array}$	48%	159°/0,2 mm	32°	59,96 10,74	60,25 10,73	154°
$\begin{array}{c} \text{—NHCH}_2\text{CH}_2\text{N} \\ \begin{array}{l} \diagup \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \end{array}$	88%	174°/0,7 mm	47°	64,00 11,31	64,20 11,30	155°
$\text{—O—CH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{array}{l} \diagup \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	55%	142°/0,3 mm	—	63,65 10,68	63,38 10,78	162°

*Partie pharmacologique.*

Les propriétés pharmacologiques de nos dérivés ont été déterminées à titre préliminaire sous la direction du Dr *Eichenberger* dans les laboratoires de l'Institut pharmacologique de la maison Dr *A. Wander S.A.* à Berne<sup>1)</sup>.

Le tableau 6 résume les résultats obtenus:

a) La toxicité a été déterminée sur des souris par voie buccale.

b) L'action analgésique a été déterminée pour chaque substance par voie buccale sur 5 à 10 souris, placées individuellement dans des bechers de 250 cm<sup>3</sup>. Le becher est enfoncé de 0,5 cm dans un bain-marie à 60° C. On mesure le temps au bout duquel les souris réagissent contre la température du fond. Les valeurs obtenues ont été comparées avec l'action de 100 mg de Pyramidon par kg, représentée par + +.

c) L'action hypnotique a été déterminée par la profondeur et la durée du sommeil de souris placées dans des verres cylindriques et ayant reçu par voie buccale ¼ de la dose létale (D.L. 50).

d) L'action spasmolytique est exprimée par le logarithme négatif de la concentration minima de produit en moles/l, susceptible d'inhiber sur l'intestin grêle du cobaye les spasmes provoqués par: 1° l'acétylcholine à la concentration de 10<sup>-7,4</sup>; 2° l'histamine à la concentration de 10<sup>-7,4</sup> et 3° le chlorure de baryum à la concentration de 10<sup>-4</sup>.

*Conclusions.* Les résultats des essais pharmacologiques préliminaires peuvent être résumés comme suit<sup>2)</sup>:

a) La toxicité de nos produits est inférieure à celle du Pyramidon, sauf pour III, IV, V, où elle est du même ordre.

b) Au point de vue analgésique, presque tous les dérivés sont actifs, en particulier le bis-(diéthylaminoéthylamide) VII et le diester diéthylaminoéthylrique XIII, de l'acide diéthylmalonique. Tout en offrant une marge de sécurité considérablement supérieure à celle du pyramidon, ces deux corps égalent l'action pharmacologique de 100 mg de pyramidon par kg, à dose cinq fois plus grande pour VII et égale pour XIII.

<sup>1)</sup> Nous tenons à remercier la maison *Wander* de nous avoir autorisés à publier les résultats de ses essais.

<sup>2)</sup> Pour les rapports entre structure et action pharmacologique, v. *G. Enézian*, loc. cit.

**Tableau 6.**  
Action pharmacologique des amides et des esters basiques d'acides dialcylmaloniques.

N°	Formule	Dose toxique D.L. 50 souris voie buccale mg/kg	Action analgésique		Action sédativ 1:4 D.L. 50 voie buccale	Action spasmodytique		
			100 mg/kg	500 mg/kg		acétyl- choline	hista- mine	BaCl <sub>2</sub>
	Pyramidon . . . . .	400	++		—	6,4	8,2	4,6
	Bénadryle . . . . .					6,4	5,8—5,2	4,6
	Trasentine . . . . .							
I	$\begin{array}{c} \text{COOC}_2\text{H}_5 \\   \\ \text{CH}_3-\text{C}-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{N}-\text{C}_2\text{H}_5 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	env. 2500	(+)	+	—	4	4	4
II	$\begin{array}{c} \text{COOC}_2\text{H}_5 \\   \\ \text{C}_2\text{H}_5-\text{C}-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{N}-\text{C}_2\text{H}_5 \\   \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	env. 1200	+	+	+	4	4	4,6
III	$\begin{array}{c} \text{COOC}_2\text{H}_5 \\   \\ \text{C}_2\text{H}_5-\text{C}-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{N}-\text{C}_2\text{H}_5 \\   \\ \text{nC}_3\text{H}_7 \end{array}$	env. 400	+	+	+	4,6	4,6	4
IV	$\begin{array}{c} \text{COOC}_2\text{H}_5 \\   \\ \text{C}_2\text{H}_5-\text{C}-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{N}-\text{C}_2\text{H}_5 \\   \\ \text{nC}_4\text{H}_9 \end{array}$	env. 400	+	+	(+)	4,6	4,6	4,6
V	$\begin{array}{c} \text{COOC}_2\text{H}_5 \\   \\ \text{C}_3\text{H}_5-\text{C}-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{N}-\text{C}_2\text{H}_5 \\   \\ \text{isoC}_3\text{H}_7 \end{array}$	env. 400	+	+	(+)	4,6	5,2	5,2

VI	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \begin{array}{l} \text{COOC}_2\text{H}_5 \\ \text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \\ \text{CH}_3, \text{HCl} \end{array}$	env. 800	+	—	4	4,6	4
VII	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \begin{array}{l} \text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \\ \text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \end{array}, \text{HCl}$	> 3200	+	—	4	4	4
VIII	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \begin{array}{l} \text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{array}{l} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \\ \text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{array}{l} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \end{array}, \text{HCl}$	env. 1600	(+)	—	4	4	4
IX	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \begin{array}{l} \text{COOC}_2\text{H}_5 \\ \text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \\ \text{CH}_3, \text{HCl} \end{array}$	env. 1600	(+)	—	5,2	5,2	5,2
X	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \begin{array}{l} \text{COOC}_2\text{H}_5 \\ \text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{array}{l} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \\ \text{C}_2\text{H}_5, \text{HCl} \end{array}$	env. 1600	—	—	5,2	5,2	5,2
XI	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \begin{array}{l} \text{COOC}_2\text{H}_5 \\ \text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{array}{l} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \\ \text{C}_2\text{H}_5, \text{HCl} \end{array}$	env. 800	+	—	5,8	5,8	5,8
XII	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \begin{array}{l} \text{COOC}_2\text{H}_5 \\ \text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{array}{l} \text{C}_4\text{H}_9 \\ \text{C}_4\text{H}_9 \end{array} \\ \text{C}_4\text{H}_9, \text{HCl} \end{array}$	env. 1600	+(+)	—	4,6	5,2	4
XIII	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \begin{array}{l} \text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{array}{l} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \\ \text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{array}{l} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \end{array}, \text{HCl}$	env. 800	++	—	4	4,6	4

c) En tant qu'hypnotiques, seuls les composés II, III, IV, V ont montré une action sédative, qualifiée de légère, qui correspond au premier stade où l'animal conserve encore la faculté de corriger sa position. Notons qu'il s'agit là de dérivés à structure asymétrique possédant des groupements éthylés et le —CONH— hypnogène.

d) En tant que spasmolytiques, tous les produits sont actifs. Vis-à-vis du chlorure de baryum, les quatre dérivés V, IX, X, XI montrent une action supérieure à celle du Bénadryle et de la Trasentine. Vis-à-vis de l'histamine, V, IX, X, XII exercent une action se situant à la limite inférieure, et XI, à la limite supérieure de l'action de la Trasentine, tandis que vis-à-vis de l'acétylcholine, XI accuse une action plus forte que les autres, mais inférieure à celle du Bénadryle et de la Trasentine.

#### RÉSUMÉ.

Parmi 13 nouveaux dérivés des séries des dialcoylaminoéthylamides et des esters dialcoylaminoéthyliques des acides dialcoylmaloniques, le bis-(diéthylaminoéthylamide) et le diester diéthylaminoéthylrique de l'acide diéthylmalonique se font remarquer par leurs propriétés analgésiques, tandis que l'ester diéthylaminoéthylrique de l'éthylbutylmalonate monoéthylrique se distingue par son action spasmolytique.

Institut Pharmaceutique  
de l'Ecole Polytechnique Fédérale de Zurich,  
Section de recherches scientifiques  
de la maison Dr *A. Wander S.A.* à Berne.

## 10. Zur Kenntnis der interferometrischen Aufzeichnung von Brechungsindex-Gradienten.

### 7. Mitteilung über Elektrophorese<sup>1)</sup>

von **E. Wiedemann.**

(22. XI. 51.)

Die Empfindlichkeit der allgemein bekannten und verbreiteten Aufzeichnungsmethoden von Brechungsindexgradienten in Lösungen, wie sie von *J. St. L. Philpot*<sup>2)</sup>, *L. G. Longsworth*<sup>3)</sup> und *H. Svensson*<sup>4)</sup> aus dem *Toepler'schen* Prinzip hergeleitet worden sind, ist durch

<sup>1)</sup> 6. Mitteilung vgl. *Helv.* **31**, 2037 (1948).

<sup>2)</sup> *J. St. L. Philpot*, *Nature* **141**, 283 (1938).

<sup>3)</sup> *L. G. Longsworth*, *Ann. Acad. Sci. New York* **39**, 105 (1939).

<sup>4)</sup> *H. Svensson*, *Koll. Z.* **87**, 181 (1939); **90**, 141 (1940).