

der Farbe an Hand der Veränderung der Resonanzfrequenzen vorausgesagt werden. Ebenso lassen sich Fragen nach dem Einfluss gewisser Substituenten in bestimmten Stellungen durch Anbauen von Seitenästen im Modell beantworten.

Es scheint uns, dass es mit Hilfe eines solchen Modells in vielen Fällen möglich sein sollte, innerhalb von Stunden Fragen zu beantworten, für deren Lösung der Chemiker, der die Substanzen darstellen muss, Tage oder Wochen benötigen würde.

#### Zusammenfassung.

Die Arbeit enthält die Beschreibung eines aus Federn und Massen zusammengesetzten mechanischen Modells, dessen Bewegungsgleichung vom gleichen Typ wie die eindimensionale *Schrödinger*-Gleichung ist. Dieses Modell kann somit als Rechengerät zur Ermittlung der Eigenfunktionen und Energieeigenwerte der  $\pi$ -Elektronen in Farbmolekeln dienen, deren Gesamtheit nach der Theorie von *H. Kuhn* als eindimensionales, entartetes Elektronengas behandelt werden kann. Einige Anwendungen auf Farbmolekeln sind beschrieben.

CIBA AG., Basel, Physikalische Abteilung.

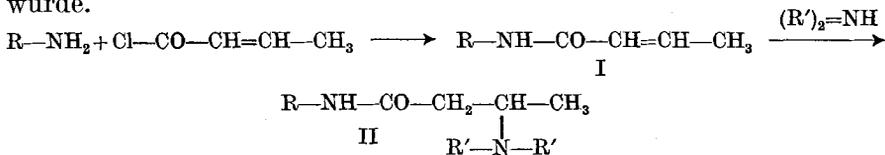
### 209. Über einige $\beta$ -Dialkylaminobuttersäureamide mit anästhetischer Wirkung

von Emil Hofstetter und A. E. Wilder Smith.

(21. VIII. 53.)

Wie bereits in „Nature“<sup>1)</sup> kurz und allgemein orientierend mitgeteilt wurde, sind die von uns synthetisierten  $\beta$ -Dialkylaminobuttersäureanilinderivate lokalanästhetisch wirksam. Die vorliegende Arbeit berichtet nun über die Herstellung sowie über einige physiologische Eigenschaften von einigen  $\beta$ -Dialkylaminobuttersäure- und Dialkylaminoessigsäure-amiden<sup>2)</sup>.

Die Synthese der  $\beta$ -Dialkylaminobuttersäureamide verlief ohne Schwierigkeiten, indem das entsprechende Crotonsäureamid mit Dimethyl- oder Diäthylamin unter Druck bei 100–150°C umgesetzt wurde.



<sup>1)</sup> *E. Hofstetter*, *Nature* **170**, 980 (1952).

<sup>2)</sup> Schweiz. Patentanmeldung: Gesuchs-Nr. 79885 und 91688.

Folgende Crotonsäureamide I und  $\beta$ -Dialkylaminobuttersäureamide II wurden hergestellt:

I + II	R (I + II)	R' (II)	I + II	R (I + II)	R' (II)
a	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	CH <sub>3</sub>	h	o-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
b	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	i	2,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
c	p-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	k	p-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
d	p-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	CH <sub>3</sub>	l	p-NH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -(II)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
e	p-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	m	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
f	p-(n)C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	n	p-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
g	o-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	o	$\begin{array}{c} \text{CH}-\text{N} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{CH} \quad \text{C}- \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{S} \end{array}$	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>

Die Crotonsäureamide wurden aus Crotonsäurechlorid und den entsprechenden Aminen gewonnen.

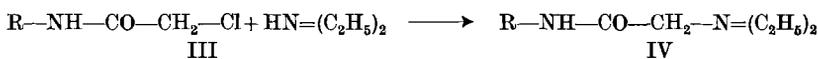
Die Verbindungen I konnten nur mit Dimethyl- oder Diäthylamin umgesetzt werden. Mit Dipropylamin (iso) trat keine Reaktion ein, es konnten nur Ausgangsmaterialien zurückgewonnen werden.

Versuche, in welchen  $\beta$ -Brombuttersäureanilid mit Diäthylamin behandelt wurde, führten durch HBr-Abspaltung zu Crotonanilid und nicht zum gewünschten  $\beta$ -Diäthylaminobuttersäureanilid (IIb).

Verbindung III wurde aus der Nitroverbindung IIk durch Reduktion mit SnCl<sub>2</sub> in Salzsäure oder durch katalytische Hydrierung mit PtO<sub>2</sub> hergestellt.

Durch Kochen der Verbindungen II mit konz. Salzsäure wurden diese in  $\beta$ -Dialkylaminobuttersäure und in das entsprechende Amin gespalten. So entstand aus IIe und III  $\beta$ -Diäthylaminobuttersäure und p-Phenetidin bzw. p-Phenylendiamin. Da die Diäthylaminobuttersäure nicht kristallisiert erhalten werden konnte, wurde sie in den Äthylester und dieser in sein kristallisiertes Hydrochlorid übergeführt. Letzteres war identisch mit dem Hydrochlorid eines aus Crotonsäureäthylester und Diäthylamin nach *K. Morsch*<sup>1)</sup> hergestellten Produktes.

Es wurden noch zwei substituierte Diäthylaminoessigsäureamide IVa und IVb hergestellt:



III und IVa: R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>-

III und IVb: R = p-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-

Die Verbindungen III wurden aus Benzylamin bzw. aus p-Äthoxybenzylamin und Chloracetylchlorid hergestellt, um dann durch Umsetzung mit Diäthylamin in IVa bzw. IVb umgewandelt zu werden<sup>2)</sup>.

<sup>1)</sup> M. 60, 50 (1932).

<sup>2)</sup> Vgl. *J. Büchi* und Mitarb., *Helv.* 34, 278 (1951).

Die Ergebnisse der ersten pharmakologischen Testversuche<sup>1)</sup> mit den Verbindungen IIa-o und IVa+b auf die lokalanästhetische Wirkung und die akute Toxizität sind in Tab. I zusammengefasst.

Die Substanzen wurden als Hydrochloride in wässriger Lösung Meerschweinchen in den rasierten Rücken unter die Haut injiziert. Die Injektionsstelle wurde dann mit einer Nadel in Abständen von 5 Min. je sechsmal gereizt. Die Stiche, welche keine Reaktion auslösten, wurden gezählt. Zum Vergleich wurde Procain Hydrochlorid verwendet.

Um die akute Toxizität zu bestimmen, wurden die wässrigen Hydrochloridlösungen verwendet. Die Versuche wurden an Mäusen im Vergleich mit Procain Hydrochlorid durchgeführt.

In der Tab. bedeutet: + schwächer als Procain, ++ gleichstark wie Procain, +++ stärker als Procain, - der Versuch wurde nicht durchgeführt, i. v. = intravenös, s. c. = subcutan. In der lokalanästhetischen Wirkung war keine der Verbindungen mehr als doppelt so stark wie Procain. Bei der akuten Toxizität war keine der Verbindungen weniger als halb so toxisch wie Procain.

Bei klinischen Untersuchungen erzeugten die Verbindungen IIb und IIe ohne Nebenerscheinungen eine protrahierte Leitungsanästhesie, und zwar ohne Zusatz irgendwelcher vasokonstriktorisch wirkender Mittel.

Tabelle I.

Verb.	Konz. der Lsg. %	Anästh.	Akut. Tox.	Verb.	Konz. der Lsg. %	Anästh.	Akut. Tox.
IIa	0,2	+	—	IIi	0,125 0,5	+++ ++	+++ i.v.
IIb	0,05	++	++ i.v.	IIk	—	—	++ i.v. +++ s.c.
	0,2	++	++ s.c.		IIl	1,0 2,0	+++ +++
IIc	0,2	++	+ i.v.	IIm		2,0	+
	2,0	+	—		IIo	1,0	++
IId	0,1	+	—	IIp		1,0	+
	0,2	+	—		IVa	2,0	+
IIe	0,025	+++	+ i.v.	IVb		1,0	++
	0,4	+++	+++ s.c.				
IIf	0,5	+++	++ i.v.				
	1,0	++	—				
IIg	0,5	+	++ i.v.				
	2,0	++	—				
IIh	0,5	++	+++ i.v.				
	1,0	++	—				

### Experimenteller Teil.<sup>2) 3)</sup>

Crotonsäureanilid (Ia). 70 g Crotonsäurechlorid wurden in 100 cm<sup>3</sup> Benzol gelöst und langsam mit 125 g Anilin, welche in 100 cm<sup>3</sup> Benzol gelöst waren, versetzt.

<sup>1)</sup> Genauere pharmakologische und klinische Untersuchungen mit den besten Verbindungen sind noch nicht abgeschlossen.

<sup>2)</sup> Herrn Paul Sommer danken wir an dieser Stelle für seine Mithilfe bei der Durchführung der Versuche.

<sup>3)</sup> Die Smp. sind nicht korrigiert.

Während des Eintrages erfolgte eine starke Temperaturerhöhung. Nach dem Eintrag wurde noch 15 Min. gekocht und dann kalt durch Abnutschen vom ausgefallenen Anilinhydrochlorid getrennt. Das Filtrat wurde dann eingedampft, der Rückstand mit Wasser und Salzsäure versetzt, das ausgefallene Crotonsäureanilid abgenutscht und getrocknet. Ausbeute: 64 g (59%) Smp. 110°. Aus Alkohol-Wasser umkristallisiert, stieg der Smp. auf 112–114°<sup>1)</sup>.

Analog dieser Vorschrift wurden die übrigen Crotonsäureamide I hergestellt. Bei der Herstellung von Io wurde 2-Aminothiazol in Äther anstatt in Benzol gelöst. Io ist in Säure und Wasser etwas löslich, was bei der Aufarbeitung in Betracht gezogen werden musste.

Bei der Herstellung der Verbindungen I kann auch in Dioxan oder Aceton mit nur 1 Mol Amin (auf 1 Mol Chlorid) gearbeitet werden, unter Zusatz von Na-Carbonat. (Vergleiche die Herstellung von In). Einige Daten der Verbindungen der Formel I sind in der Tabelle II aufgeführt.

$\beta$ -Diäthylamino-n-buttersäureanilid (IIb). 29 g Verbindung Ia und 100 cm<sup>3</sup> Diäthylamin wurden 20 Std. im Autoklav auf 140–150° erhitzt. Danach wurde der Diäthylaminüberschuss abdestilliert und der Rückstand in verdünnte Salzsäure eingegossen. Ungelöstes Ausgangsmaterial wurde abgenutscht und die saure Mutterlauge alkalisch gestellt. IIb fiel als Öl aus und wurde in Äther aufgenommen. Nach dem Trocknen der Lösung und dem Abdestillieren des Äthers kristallisierten aus Petroläther 16 g (38%) reine Verbindung; Smp. 46–47°. IIb ist in reinem Zustand unter geringer Zersetzung destillierbar, Sdp.<sub>1 mm</sub> 200°. Das Hydrochlorid wurde durch Behandeln der Base in abs. Äther mit trockenem HCl-Gas gewonnen. Die halbfeste Verbindung wurde durch Aufkochen in Essigester fest. Leicht löslich in Wasser; Smp. 130–132°.

3,710 mg Subst. gaben 9,729 mg CO<sub>2</sub> und 3,079 mg H<sub>2</sub>O

3,058 mg Subst. gaben 0,341 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (20°/721 mm)

C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>ON<sub>2</sub> (234,33) Ber. C 71,75 H 9,46 N 11,96%

Gef. „ 71,56 „ 9,29 „ 12,32%

Entsprechend wurden die übrigen Verbindungen der Formel II hergestellt. Die Dimethylaminoverbindungen IIa und II d wurden mit alkoholischer Dimethylaminolösung bei 100–120° unter Druck hergestellt. Verbindung II o wurde wie folgt aufgearbeitet: Nach dem Abdestillieren des Diäthylamins wurde der Rückstand (2 g aus 1,7 g Verbindung Io) mit Äther verrieben, wobei das schwerlösliche Ausgangsprodukt ungelöst zurückblieb. Aus dem Äther wurden 1,1 g Base isoliert. Durch Lösen der Base in abs. Äther und Zugabe von wenig überschüssiger alkoholischer 2-n. Salzsäure fiel das Hydrochlorid als halbfeste Masse aus. Es wurde dann in ca. der gleichen Menge Methanol gelöst und mit der ca. 30fachen Menge Essigester versetzt. Bei 0° kristallisierte das Hydrochlorid aus.

Die übrigen Hydrochloride der Verbindungen der Formel II wurden wie folgt umkristallisiert: 1 Teil Substanz wurde in 1–3 Volumenteilen Alkohol gelöst, mit 10–20 Volumenteilen Essigester versetzt und auf 0° abgekühlt.

Einige Daten über die Verbindungen der Formel II sind aus der Tabelle III ersichtlich.

$\beta$ -Diäthylamino-n-buttersäure-(p-amino-anilid) (II l). a) *Durch Reduktion mit SnCl<sub>2</sub>*. 2,8 g  $\beta$ -Diäthylamino-n-buttersäure-(p-nitro-anilid) (II k) wurden in 200 cm<sup>3</sup> alkoholischer 5-n. Salzsäure gelöst, mit 20 g SnCl<sub>2</sub>, 2 H<sub>2</sub>O versetzt und 5 Std. unter Rückfluss gehalten. Kalt kristallisierten 3,5 g Substanz aus, welche in Wasser gelöst wurden. Durch Alkalisieren fiel Verbindung II l als halbfester Niederschlag aus. Es wurde dann ausgeäthert, getrocknet und der Äther abdestilliert. Der Rückstand erstarrte: 1,7 g bräunlich gefärbte Verbindung vom Smp. 122–124°.

b. *Durch katalytische Hydrierung*. 1 g Verbindung II k (roh) wurde in 50 cm<sup>3</sup> Methanol mit 0,2 g PtO<sub>2</sub> bei Zimmertemperatur unter normalem Druck hydriert. Nach 20 Min. war die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Es wurde vom Katalysator

<sup>1)</sup> W. Autenrieth & P. Spiess, B. 34, 189 (1901), Smp. 115°.

Tabelle II.

I	Mol.-Gew.	Smp. °C	Analysen: %										Ausb. %	Für Analyse umkryst. aus:	
			Ber. C	Gef. C	Ber. H	Gef. H	Ber. N	Gef. N	Ber. S	Gef. S					
o	191,22	125-126	—	—	—	—	—	7,33	7,42	—	—	—	—	76	Alkohol-H <sub>2</sub> O
d	205,25	141-143	—	—	—	—	—	6,83	6,90	—	—	—	—	61	Alkohol-H <sub>2</sub> O
f	233,30	131-132	—	—	—	—	—	6,00	6,25	—	—	—	—	80	Alkohol-H <sub>2</sub> O
g	191,22	80	—	—	—	—	—	7,33	6,95	—	—	—	—	78	Alkohol-H <sub>2</sub> O
h	205,25	98-100	—	—	—	—	—	6,83	6,83	—	—	—	—	92	Alkohol-H <sub>2</sub> O
i	189,25	170-171	—	—	—	—	—	7,40	7,43	—	—	—	—	74	Alkohol-H <sub>2</sub> O
k	206,20	174-175	58,24	58,21	4,89	4,93	13,59	13,80	—	—	—	—	73	Alkohol	
m	175,22	116	75,40	75,30	7,48	7,30	7,99	7,83	—	—	—	—	75	Essigester	
n	219,26	108-110	—	—	—	—	—	6,39	6,42	—	—	—	—	95*)	Alkohol-H <sub>2</sub> O
o	168,21	178-179	49,98	49,68	4,79	4,79	16,66	16,78	—	—	—	—	33	Alkohol	

\*) N-(p-Äthoxybenzyl)-crotonsäureamid (I n) wurde wie folgt hergestellt: 15 g p-Äthoxybenzylamin wurden in 100 cm<sup>3</sup> Aceton gelöst und mit 10 g Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> versetzt. Dann wurden bei 10—20° 12 g Crotonsäurechlorid zugetropft und 15 Min. unter Rückfluss gehalten. Danach wurde in verdünnte Salzsäure gegossen, der Niederschlag abgenutscht und getrocknet. Ausbeute 20,8 g; Smp. 96—101°.

Tabelle III.

II	Mol.-Gew.	Smp. °C		Analysen: %										Ausb. %	Für Analyse umkrüst. aus:	
		Base	HCl	Ber. C	Gef. C	Ber. H	Gef. H	Ber. N	Gef. N	Ber. Cl	Gef. Cl	Ber. S	Gef. S			
a	206,28	55-56	—	B	69,87	69,82	8,80	8,58	13,58	13,41	—	—	—	—	51	Petroläther
c	300,82	fl	160-161	HCl	59,91	59,83	8,38	8,33	9,31	9,22	11,78	11,87	—	—	70	Essigester/ Äthanol
d	250,33	70-71	—	B	67,17	67,11	8,86	8,76	11,19	11,05	—	—	—	—	72	Petroläther
e	314,85	fl	177-179	HCl	61,03	60,94	8,64	8,63	8,90	9,06	11,26	11,20	—	—	62	Essigester/ Äthanol
f	342,90	fl	156-157	HCl	63,04	63,02	9,11	9,14	8,17	8,23	10,34	10,36	—	—	75	Essigester/ Äthanol
g	300,82	fl	170-172	HCl	59,91	59,83	8,38	8,36	9,31	9,25	11,78	11,76	—	—	50	Essigester/ Äthanol
h	314,85	fl	169-171	HCl	61,03	60,82	8,64	8,48	8,90	8,59	11,26	11,39	—	—	46	Essigester/ Äthanol
i	262,39	82-83	—	B	73,24	73,27	9,99	9,86	10,68	10,71	—	—	—	—	38	Petroläther
k	279,33	84-86	—	B	60,19	60,27	7,58	7,68	15,04	15,22	—	—	—	—	48	Petroläther/ Benzol
m	248,36	fl	—	B	72,54	72,45	9,74	9,67	11,28	11,23	—	—	—	—	50	Imal dest.
n	328,88	fl	150-151	HCl	62,08	61,92	8,89	8,64	8,52	8,50	10,78	10,70	—	—	56	Essigester/ Äthanol
o	277,81	fl	150-151	HCl	47,55	47,37	7,26	7,05	15,13	15,25	12,76	12,92	11,54	11,57	46	Essigester/ Methanol

B = Base, HCl = Hydrochlorid, fl = flüssig.  
 II c: Sdp. 0,3 mm 195—200° unter Zers. II m: Sdp. 0,8 mm 163—168° ohne Zers. II n: Sdp. 0,6 mm 200—205° unter Zers.

getrennt und der Methylalkohol abdestilliert. Der Rückstand wurde fest: 0,8 g Amin II I vom Smp. 105—120°. Durch Umkristallisation aus Methanol-Wasser (1:1) stieg der Smp. auf 123—124°.

3,574 mg Subst. gaben 8,814 mg CO<sub>2</sub> und 2,934 mg H<sub>2</sub>O

3,504 mg Subst. gaben 0,541 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (22°/724 mm)

C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>ON<sub>3</sub> Ber. C 67,43 H 9,30 N 16,85%  
(249,35) Gef. „ 67,29 „ 9,18 „ 17,01%

$\beta$ -Diäthylaminobuttersäure-äthylester-hydrochlorid. Diäthylamino-nobuttersäure-äthylester wurde nach *Morsch*<sup>1)</sup> in ca. 10-proz. Ausbeute mit einem Sdp. von 100—101°/18 mm (nach Lit.: 83—84°/10 mm) erhalten.

0,5 g Ester wurden in 20 cm<sup>3</sup> abs. Äther gelöst und mit alkoholischer Salzsäure versetzt. Es fiel ein Öl aus, welches aus Essigester kristallisierte, Smp. 70—71°. Nach 3 Umkristallisationen aus Essigester: Smp. 71—72°.

3,666 mg Subst. gaben 7,214 mg CO<sub>2</sub> und 3,257 mg H<sub>2</sub>O

3,490 mg Subst. gaben 0,196 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (20°/726 mm)

3,512 mg Subst. gaben 0,558 mg Cl

C<sub>10</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>NCl Ber. C 53,68 H 9,91 N 6,26 Cl 15,85%  
(223,74) Gef. „ 53,71 „ 9,94 „ 6,25 „ 15,89%

Spaltung der Verbindungen IIe und III. a) 2 g Verbindung IIe und 8 cm<sup>3</sup> konz. Salzsäure wurden 30 Min. unter Rückfluss gehalten. Kalt kristallisierten 0,8 g p-Phenetidin-hydrochlorid (73%) aus, vom Smp. 220—230°; Misch-Smp. mit authentischem p-Phenetidin-hydrochlorid ebenso.

Die salzsaure Mutterlauge wurde dann zur Trockne eingedampft, der Rückstand (ein viskoses Öl, welches nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte) wurde mit 30 cm<sup>3</sup> abs. alkoholischer Salzsäure (ca. 4-n.) 5 Std. unter Rückfluss gekocht, dann wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der braune viskose Rückstand mit Essigester extrahiert. (Phenetidin-hydrochlorid ist in Essigester sehr schwer löslich.) Aus dem Essigester wurden durch Einengen 0,5 g halb feste Substanz gewonnen, welche nach weiterer Umkristallisation aus Essigester eine bei 64—67° schmelzende Verbindung ergab; Misch-Smp. mit dem aus  $\beta$ -Diäthylaminobuttersäureäthylester (nach *Morsch*) hergestellten Hydrochlorid: 67—70°.

b) 2,8 g Amin II I wurden wie Verbindung IIe mit Salzsäure behandelt. Kalt kristallisierte p-Phenylendiamin-hydrochlorid aus, aus welchem 0,8 g Phenylendiamin (66%) vom Smp. 138—140° gewonnen werden konnten. Die salzsaure Mutterlauge wurde wie oben beschrieben aufgearbeitet: erhalten 0,7 g rohes  $\beta$ -Diäthylaminobuttersäure-äthylester-hydrochlorid, Smp. 59—66°. 0,25 g, aus 10 cm<sup>3</sup> Essigester umkristallisiert, ergaben 0,1 g Hydrochlorid vom Smp. 63—67°, Misch-Smp. mit dem Produkt aus Crotonsäure-äthylester und Diäthylamin: 66—70°.

N-Benzyl-chloracetamid (IIIa). 10 g Benzylamin wurden in 75 cm<sup>3</sup> Aceton gelöst und unter Zusatz von 10 g Na-Carbonat langsam mit 20 g Chloracetylchlorid unter Rühren versetzt. Anschliessend wurde 15 Min. unter Rückfluss gehalten (bis zur Beendigung der CO<sub>2</sub>-Entwicklung) und kalt in 100 cm<sup>3</sup> 2-n. HCl gegossen. Der Niederschlag wurde abgenutscht und getrocknet. Ausbeute 13 g; Smp. 93°. Für die Analyse wurde dreimal aus Äther umkristallisiert, Smp. 93°.

3,685 mg Subst. gaben 0,263 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (22°/714 mm)

4,698 mg Subst. gaben 0,916 mg Cl<sup>2)</sup>

C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>ONCl (183,64) Ber. N 7,63 Cl 19,31% Gef. N 7,75 Cl 19,50%

<sup>1)</sup> Loc. cit.

<sup>2)</sup> Chlor direkt durch Absorption auf einer Silberspirale bestimmt.

N-(p-Äthoxybenzyl)-chloracetamid (IIIb) wurde gleich wie Verbindung IIIa hergestellt. Ausbeute: 19,5 g (aus 15 g p-Äthoxybenzylamin), Smp. 113—115°. Für die Mikroanalyse wurde dreimal aus Alkohol umkristallisiert, Smp. 116—117°.

3,470 mg Subst. gaben 0,198 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (22°/722 mm)

5,412 mg Subst. gaben 0,840 mg Cl

C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>NCl (227,69) Ber. N 6,15 Cl 15,57% Gef. N 6,27 Cl 15,52%

N-Benzyl-diäthylaminoacetamid (IVa). 9,2 g IIIa wurden in 50 cm<sup>3</sup> Alkohol gelöst und mit 20 cm<sup>3</sup> Diäthylamin 6 Std. unter Rückfluss gekocht und über Nacht stehengelassen. Dann wurden das Diäthylamin und ein Teil des Alkohols abdestilliert und der Rückstand in Wasser gegossen. Danach wurde angesäuert, von einer Spur Ungelöstem durch Ausäthern getrennt, alkalisch gestellt und das ausgefallene Öl in Äther aufgenommen. Nach dem Trocknen und Abdestillieren des Äthers wurde das Öl destilliert, Sdp. 0,2 mm 135—140°, Smp. 20—25°, Ausbeute 6 g. Für die Analyse wurde zweimal destilliert.

3,524 mg Subst. gaben 9,126 mg CO<sub>2</sub> und 2,782 mg H<sub>2</sub>O

3,290 mg Subst. gaben 0,374 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (22°/723 mm)

C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>ON<sub>2</sub> Ber. C 70,87 H 9,15 N 12,72%

(220,31) Gef. ,, 70,59 ,, 8,84 ,, 12,52%

N-(p-Äthoxybenzyl)-diäthylaminoacetamid (IVb) wurde gleich wie IVa aus IIIb hergestellt. Ausbeute: 5,3 g nach zweimaliger Destillation (aus 11 g Verbindung IIIb). Sdp. 0,3 mm 170°, Smp. 45—47°. Für die Analyse wurde zweimal destilliert.

3,653 mg Subst. gaben 9,098 mg CO<sub>2</sub> und 2,951 mg H<sub>2</sub>O

3,824 mg Subst. gaben 0,361 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (17°/722 mm)

C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub> Ber. C 68,14 H 9,15 N 10,60%

(264,36) Gef. ,, 68,04 ,, 9,04 ,, 10,56%

#### SUMMARY.

The preparation of some  $\beta$ -alkylaminobutyric-acid-amides from the corresponding crotonic acid amides and dimethyl or diethylamine under pressure at 100–150° is described. Two diethylamino acetic acid amides were prepared by reacting N-benzyl-chloracetamide or N-(p-ethoxybenzyl)-chloracetamide with diethylamine. All these  $\beta$ -dialkylaminobutyric and dialkylaminoacetic acid amides show local anaesthetic activity. Two of them ( $\beta$ -diethylaminobutyric acid anilide and  $\beta$ -diethylamino-butyric acid-p-phenetidine) show promise as long acting anaesthetics of low toxicity for nerve block anaesthesia, and are under clinical investigation.

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