

Die Mikroanalysen wurden teils in unserem Mikrolaboratorium (Leitung E. THOMMEN), teils im Mikroanalytischen Laboratorium der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel (Leitung Dr. H. GYSEL), ausgeführt.

SUMMARY

The bromination of bicyclo[2.2.2]octadiene-(2,5) (1) leads to a mixture of *trans*-2,3-dibromo-bicyclo[2.2.2]octene-(5) (9) and *trans*-3,5-dibromo-homotricyclene (7a) in the ratio 7:3. This result is explained by *endo* addition of bromine to (1) with formation of an intermediate homoallylic ion (23) or, possibly, the unusual symmetrical bridged bromonium ion (24).

Hydrolysis of 2,3-dibromo-bicyclo[2.2.2]octene-(5) (9) affords 8-bromo-bicyclo[3.2.1]-2-octen-4-ol (11) by ionisation of the *endo* bromine atom. The concerted nature of this WAGNER-MEERWEIN-allylic rearrangement is indicated by the substantially accelerated solvolysis rate, which is 143 times that of cyclopentylbromide in 80% ethanol.

Similarly, 3,5-dibromo-homotricyclene (7a) in 80% ethanol solvolyses 384 times as fast as cyclopentylbromide. This indicates participation of the strained cyclopropane ring in the ionisation step. The intervention of homoallylic ions such as (25a) and (25b) is also suggested by the nature of the diol mixture obtained upon hydrolysis of (7).

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel

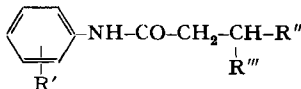
191. Über einige β -substituierte Fettsäureamide mit lokalanästhetischer Wirkung

4. Mitteilung

von A. E. Wilder Smith

(20. III. 59)

In drei früheren Publikationen¹⁾²⁾³⁾ wurde über die Herstellung und über die pharmakologischen Eigenschaften einiger β -Dialkylamino-fettsäureanilide folgender allgemeiner Formel berichtet:



R' = H, Alkoxy, NO₂, NH₂, Cl oder Br

R'' = CH₃, C₂H₅ oder C₃H₇

R''' = -N(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂, -NC₅H₁₀ (Piperidino), -NC₆H₁₂ (Methylpiperidino),
-NC₄H₈O (Morpholino)

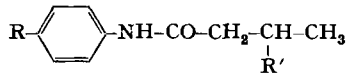
Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Herstellung und den pharmakologischen Eigenschaften weiterer Derivate der gleichen Reihe, insbesondere der β -Pyr-

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

²⁾ E. HOFSTETTER & A. E. WILDER SMITH, Helv. **36**, 1698 (1953).

³⁾ A. E. WILDER SMITH & E. HOFSTETTER, Helv. **38**, 1085 (1955).

olidino-, β -Piperidino- und β -Diäthylamino-Derivate von Buttersäureaniliden, deren aromatischer Rest in p-Stellung eine Carboalkoxy- oder eine Acyl-Gruppe oder schliesslich ein Fluoratom trägt:



R = F, CH₃OOC-, C₂H₅OOC-, n-C₃H₇OOC-, iso-C₃H₇OOC-, n-C₄H₉OOC-, iso-C₄H₉OOC-, CH₃CO-, C₂H₅CO-

R' = -N(C₂H₅)₂, -NC₄H₈ (Pyrrolidino), -NC₅H₁₀ (Piperidino)

Die neuen Körper wurden nach den bereits veröffentlichten Methoden¹⁾²⁾³⁾ hergestellt. Das entsprechende p-substituierte Anilin wurde in Aceton gelöst und mit Crotonylchlorid in der Gegenwart von überschüssigem Natriumhydrogencarbonat zur

Tabelle 1. Crotonsäureamide R-CO-CH=CH-CH₃

R	Smp. °C	Bruttoformel	Elementaranalyse in %		Ausbeute in %	Für Analyse umkristallisiert aus
			Berechnet	Gefunden		
F-C ₆ H ₄ -NH	121-123	C ₁₀ H ₁₀ ONF	C 67,1 H 5,6	C 67,1 H 5,7	92	Äthanol
CH ₃ OOC-C ₆ H ₄ -NH	187-190	C ₁₂ H ₁₃ O ₃ N	C 65,8 H 5,9 N 6,4	C 65,5 H 6,1 N 6,5	41	Äthanol
C ₂ H ₅ OOC-C ₆ H ₄ -NH	162-164	C ₁₃ H ₁₆ O ₃ N	C 67,0 H 6,4 N 6,0	C 66,9 H 6,5 N 6,1	67	Äthanol
n-C ₃ H ₇ OOC-C ₆ H ₄ -NH	131-134	C ₁₄ H ₁₇ O ₃ N	C 68,0 H 6,9 N 5,7	C 68,0 H 7,1 N 5,7	73	Äthanol-Wasser
iso-C ₃ H ₇ OOC-C ₆ H ₄ -NH	169-171	C ₁₄ H ₁₇ O ₃ N	C 68,0 H 6,9 N 5,7	C 67,9 H 7,0 N 5,6	67	Äthanol
n-C ₄ H ₉ OOC-C ₆ H ₄ -NH	99-102	C ₁₅ H ₁₉ O ₃ N	C 69,0 H 7,3 N 5,4	C 69,1 H 7,4 N 5,3	82	Äthanol-Wasser
iso-C ₄ H ₉ OOC-C ₆ H ₄ -NH	152-154,5	C ₁₅ H ₁₉ O ₃ N	C 69,0 H 7,3 N 5,4	C 69,15 H 7,33 N 5,48	94	Äthanol
CH ₃ C(=O)-C ₆ H ₄ -NH	188-191	C ₁₂ H ₁₃ O ₂ N	C 70,9 H 6,4 N 6,9	C 70,9 H 6,6 N 6,9	92	Methanol
C ₂ H ₅ C(=O)-C ₆ H ₄ -NH	178-180	C ₁₃ H ₁₅ O ₂ N	C 71,9 H 6,9 N 6,5	C 71,8 H 7,2 N 6,5	95	Äthanol

Tabelle II. β -Aminobuttersäureamide $R-CO-CH_2-CH-CH_3$
R'

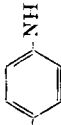
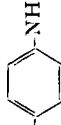

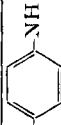

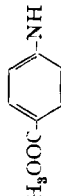
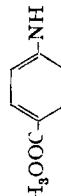

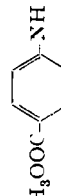

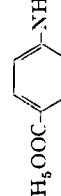
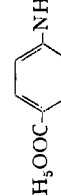

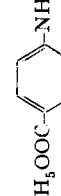

Nr.	R	R'	Smp. °C (unkorr.)	Bruttoformel	Analysen Ber. Ref.	Aus- beute %	Umkrist. für Analyse aus
I		$N(C_2H_5)_2$	Öl	$C_{14}H_{21}ON_2F$	C 66,7 H 8,3 N 11,1	—	—
II			46–49	$C_{14}H_{19}ON_2F$	C 67,2 H 7,6 N 11,2	64	Äthanol- Wasser
III			66,5–68	$C_{15}H_{21}ON_2F$	C 67,1 H 5,7	61	Äthanol- Wasser
IV		$N(C_2H_5)_2$	78–80	$C_{16}H_{24}O_3N_2$	C 65,8 H 8,2 N 9,6	36	Äthanol- Wasser
V			103–105	$C_{16}H_{23}O_3N_2$	C 66,2 H 7,6 N 9,7	76	Methanol- Wasser
VI			109–111	$C_{17}H_{24}O_3N_2$	C 67,1 H 7,9 N 9,2	77	Methanol- Wasser
VII		$N(C_2H_5)_2$	83–86	$C_{17}H_{26}O_3N_2$	C 66,7 H 8,5 N 9,2	68	Methanol- Wasser
VIII			93–96	$C_{17}H_{24}O_3N_2$	C 67,1 H 7,9 N 9,2	74	Methanol- Wasser
IX			95–97	$C_{18}H_{26}O_3N_2$	C 67,9 H 8,2 N 8,8	70	Methanol- Wasser

Tabelle II (Fortsetzung)

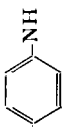
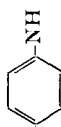

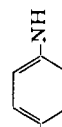

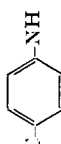
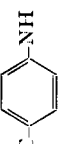



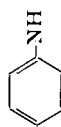
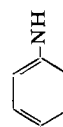

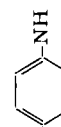

Nr.	R	R'	Smp. °C (unkorr.)	Bruttoformel	Analysen Ber. Gef.	Aus- beute %	Umkrst. für Analyse aus
X		$N(C_2H_5)_2$	55-59	$C_{18}H_{28}O_3N_2$	C 67,5 H 8,8 N 8,8	81	Äthanol- Wasser
XI			90-93	$C_{19}H_{29}O_3N_2$	C 67,9 H 8,2 N 8,8	92	Äthanol- Wasser
XII			78-81	$C_{19}H_{29}O_3N_2$	C 68,7 H 8,4 N 8,4	70	Äthanol- Wasser
XIII		$N(C_2H_5)_2$	Öl	$C_{18}H_{28}O_3N_2$	N 8,8	—	—
XIV			84-87	$C_{18}H_{28}O_3N_2$	C 67,9 H 8,2 N 8,8	95	Äthanol- Wasser
XV			74-77	$C_{19}H_{29}O_3N_2$	C 68,7 H 8,4 N 8,4	90	Äthanol- Wasser
XVI		$N(C_2H_5)_2$	46-48	$C_{19}H_{30}O_3N_2$	C 68,3 H 9,0 N 8,4	75	Methanol- Wasser
XVII			61-62	$C_{19}H_{29}O_3N_2$	C 68,7 H 8,4 N 8,4	50	Methanol- Wasser
XVIII			85-87	$C_{20}H_{30}O_3N_2$	C 69,4 H 8,7 N 8,1	61	Methanol- Wasser

Tabelle II (Schluss)

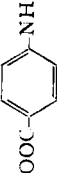

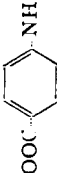

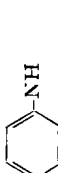


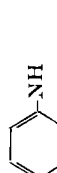

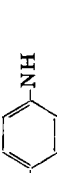
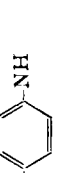





Nr.	R	R'	Smp. °C (unkorr.)	Bruttoformel	Analysen Ber. Gef.	Aus- beute %	Umkrist. für Analyse aus
XIX	iso-C ₄ H ₉ COOC- 		91-93	C ₁₉ H ₂₈ O ₃ N ₂	C 68,5 H 8,4 N 8,4	99	Äthanol- Wasser
XX	iso-C ₄ H ₉ COOC- 		84-86	C ₂₀ H ₃₀ O ₃ N ₂	C 69,2 H 8,7 N 8,1	99	Äthanol- Wasser
XXI	CH ₃ CO- 	N(C ₂ H ₅) ₂ , HCl	201-204	C ₁₈ H ₂₃ O ₂ N ₂ Cl	C 61,4 H 8,0 N 9,0	49	Äther- Äthanol
XXII	CH ₃ CO- 		97-100	C ₁₆ H ₂₂ O ₂ N ₂	C 70,0 H 8,0 N 10,2	95	Methanol- Wasser
XXIII	CH ₃ CO- 		112-114	C ₁₇ H ₂₄ O ₂ N ₂	C 71,0 H 8,3 N 9,7	61	Äthanol- Wasser
XXIV	C ₂ H ₅ CO- 	N(C ₂ H ₅) ₂ , HCl	200-203	C ₁₇ H ₂₇ O ₂ N ₂ Cl	N 8,6	50	Äther- Äthanol
XXV	C ₂ H ₅ CO- 		98-101	C ₁₇ H ₂₄ O ₂ N ₂	C 70,8 H 8,3 N 9,7	95	Äthanol- Wasser
XXVI	C ₂ H ₅ CO- 		139-141	C ₁₈ H ₂₆ O ₂ N ₂	C 71,5 H 8,6 N 9,3	86	Äthanol- Wasser
XXVII			68-70	C ₁₄ H ₂₀ ON ₂	C 72,4 H 8,7 N 12,0	95	Äthanol- Wasser

Tabelle III. *Pharmakologische Eigenschaften der substituierten Buttersäureanilide I–XXVII*

Nr.	Oberflächenanästhesie-meerschweinchenaug ^{a)}	Infiltrationsanästhesie ^{b)}		LD ₅₀ Akute Toxizität Maus s.c. mg/kg	Reizung des Gewebes Kaninchenohr				Bemerkungen
		Mit Adrenalin	Ohne Adrenalin		4%	2%	1%	0,5%	
I	0	+	+	550	*	*	*	*	Färbt das Gewebe
II	0	+	+	680	*	+	±	0	„
III	0	+	+	432	++	++	0	0	„
IV	++	++	*	300	*	*	*	*	
V	*	+	*	770	*	*	*	*	
VI	*	+	*	150	*	*	*	*	
VII	0	++	++	850	±	±	0	0	Ödem beim Kaninchenohrtest bei 4-proz. Lösung
VIII	0	+	++	475	*	0	0	0	„
IX	+	++	+	550	++	+	±	0	„
X	0	+++	+++	600	++	+	+	±	„
XI	0	+++	+++	1000	++	+	+	0	„
XII	0	+++	++	660	+	±	±	0	„
XIII	0	+++	+++	>1000	++	+	+	0	„
XIV	++	+++	+++	>350	+	+	±	0	„
XV	++	+++	+++	>350	+	±	±	0	„
XVI	+++	++++	++++	850	++	++	+	0	„
XVII	++	+++	*	525	+	+	0	0	„
XVIII	+++	++	+++	930	+	+	±	0	„
XIX	+++	+++	+++	800	*	*	±	0	„
XX	+++	+++	+++	> 800	*	*	+	0	„
XXI	*	+	*	300	±	0	0	0	
XXII	0	+	++	175	*	*	*	*	
XXIII	*	+	*	80	±	0	0	0	
XXIV	*	+	*	450	*	*	*	*	
XXV	0	+	+	350	*	*	*	*	
XXVI	0	+	+	*	*	0	0	*	
XXVII	0	++	+++	660	±	0	0	0	

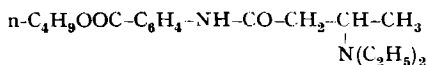
a) Verglichen mit 1-proz. Cocain (Cocain = ++).

b) * = Test nicht durchgeführt.
 ++ = gleiche Aktivität wie Xylokain.
 + = weniger aktiv als Xylokain.
 +++ = aktiver als Xylokain.
 ++++ = 5–10 aktiver als Xylokain.
 ± = minimaler Effekt.
 0 = ohne Wirkung.

Reaktion gebracht. Das entstandene Crotonsäureamid liess man dann mit dem gewünschten Amin reagieren. Wo nötig, wurde Druck angewandt (z. B. bei den Di-äthylamino-Derivaten). Zur Synthese der Pyrrolidin- oder Piperidin-Derivate genügte jedoch Kochen unter Rückfluss während einiger Std. Die Ausbeuten betragen durchschnittlich 70–95% d. Th.

Die Elementaranalysen der neuen Verbindungen werden in den Tab. I und II wiedergegeben. Die Smp. sind nicht korrigiert.

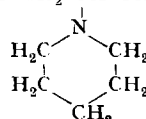
Pharmakologischer Teil. – Folgende Körper erwiesen sich als pharmakologisch interessant:



XVI



XVIII



Die lokalanästhetische Wirkung (Infiltration am Meerschweinchenrücken) der neuen Verbindungen wurde wie in früheren Publikationen nach der von FROMMEL modifizierten MOUKHTAR-Method²⁾ bestimmt. Die Oberflächenanästhesie wurde am Meerschweinchenauge untersucht. Der Gewebereizungstest wurde durch die Injektion von 0,2 ml Lösung der Testsubstanz in physiologischer Saline ins Kaninchenohr bestimmt. Kontrollversuche mit Xylokain wurden gleichzeitig bei allen drei Arten von Testen angesetzt. Akute Toxizitäten wurden an der Maus bestimmt.

Diese Körper XVI und XVIII zeigten eine starke lokalanästhetische Wirkung (Infiltration) und eine relativ geringe Toxizität. Verbindung XVI zum Beispiel zeigte im Meerschweinchentest (Infiltration) ca. die gleiche Aktivität wie Perkain, die akute Toxizität subcutan an der Maus sowie *i. v.* am Meerschweinchen war jedoch um das Zehnfache geringer. Alle Derivate der p-Carboxy-ester wiesen eine Neigung zur Ödembildung am Kaninchenohrtest auf, wenn die Konzentration der angewandten Lösungen 1–2% überschritt. Wegen der hohen Aktivität von XVI und XVIII war es aber in der Praxis nie nötig, solche Konzentrationen bei der Erzeugung von Lokalanästhesie zu erreichen.

Tab. III gibt eine summarische Zusammenstellung der pharmakologischen Resultate (Anästhesie, Toxizität usw.), über die an anderem Ort eingehender berichtet wird.

Einige Verbindungen dieser Reihe zeigten eine andere interessante pharmakologische Eigenschaft, die in allgemeinen «Screening tests» entdeckt wurde. Sie potenzieren die sedative Wirkung der Barbiturate. Es ist bekannt, dass einige Lokalanästhetika wie Prokain und Xylokain trotz ihrer exzitatorischen spasmogenen Wirkung Barbitalnarkose in der Klinik potenzieren. Am Tier (Meerschweinchen) wiesen die meisten Lokalanästhetika dieser Reihe keine oder nur schwache Barbituratpotenzierung am Tier auf. Prokain und Xylokain (Lidokain) waren in dieser Hinsicht nicht sehr aktiv. Unter unseren neuen Verbindungen zeigt Verbindung XXVII die stärkste Potenzierung, über welche an anderem Ort berichtet wird.

Die Elementaranalysen wurden von Herrn Dr. KURT EDER, Laboratoire d'analyse, Ecole de Chimie, Genf, durchgeführt.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. EDOUARD FROMMEL, Institut de thérapeutique, Ecole de Médecine, Genf, für seine freundliche Hilfe bei der pharmakologischen Prüfung dieser Verbindungen herzlich danken. Der University of Illinois, Chicago, Illinois, USA., sei für die chemischen und pharmakologischen Laboratorien, die mir als Gastprofessor während des akademischen Jahres 1957/58 freundlich zur Verfügung gestellt wurden, bestens gedankt.

SUMMARY

The preparation and properties of some new β -alkylamino-butyric anilides have been described and a summary report on some of their pharmacological properties is given. Two derivatives (the p-(carbo-n-butoxy)-anilides of β -diethylamino- and of β -(1-piperidino)-butyric acid = XVI and XVIII) show promise as very active local anaesthetics with low toxicities. One derivative (β -N-pyrrolidino-n-butyric acid anilide = XXVII) shows strong potentiation of the sedative properties of barbiturates.

Institut de thérapeutique, Ecole de Médecine,
Université, Genève
University of Illinois, 833 South Wood Street,
Chicago 12, Illinois, USA.

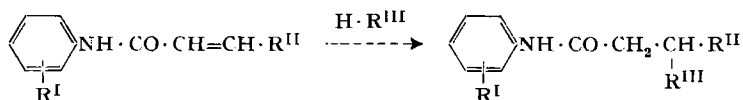
192. Über einige β -substituierte Fettsäureamide mit lokalanästhetischer Wirkung

5. Mitteilung

von A. E. Wilder Smith

(18. VI. 59)

In vier früheren Publikationen¹⁾²⁾³⁾ wurde über die Herstellung und über die pharmakologischen Eigenschaften einiger β -Alkylaminobuttersäureamide folgender allgemeiner Formel berichtet:



R^I = H, Alkoxy, NO_2 , NH_2 , F, Cl, Br, AlkOOC- ($\text{Alk} = \text{CH}_3$, C_2H_5 , $i\text{-C}_3\text{H}_7$, $n\text{-C}_3\text{H}_7$, $i\text{-C}_4\text{H}_9$, $n\text{-C}_4\text{H}_9$), $\text{CH}_3\text{CO-}$, $\text{C}_2\text{H}_5\text{CO-}$.

R^{II} = CH_3 , C_2H_5 oder $n\text{-C}_3\text{H}_7$.

R^{III} = $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, NC_5H_{10} (Piperidino), NC_6H_{12} (Methylpiperidino), NC_4H_8 (Pyrrolidino) oder $\text{NC}_4\text{H}_8\text{O}$ (Morpholino).

Diese Reihe ist in der vorliegenden Arbeit fortgesetzt worden, indem die basische Gruppe der Seitenkette (Diäthylamino, Piperidino usw.) durch die Morpholinogruppe ersetzt worden ist. Einige Versuche in dieser Richtung sind schon früher unternommen worden²⁾; da aber der Einfluss der Einführung der Morpholinogruppe auf die Pharmakologie dieser Reihe nicht einwandfrei hervorging, wurden die neuen Synthesen in Angriff genommen, um abschliessend diese Seite des Problems klarer abzugrenzen.

¹⁾ E. HOFSTETTER, *Nature* **170**, 980 (1952); E. HOFSTETTER & A. E. WILDER SMITH, *Helv.* **36**, 1698 (1953).

²⁾ A. E. WILDER SMITH & E. HOFSTETTER, *Helv.* **38**, 1085 (1955).

³⁾ A. E. WILDER SMITH, *Helv.* **42**, 1764 (1959).