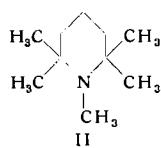
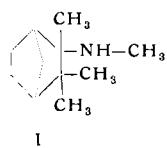


## Einfache aliphatische Amine mit ganglioplegischer und blutdrucksenkender Wirksamkeit

Von Dr. R. HILTMANN, Dr. H. WOLLWEBER,  
Prof. Dr. W. WIRTH und Dr. R. GOSSWALD

Pharmazeutisch-Wissenschaftliche Abteilung und Pharmakologisches  
Laboratorium der Farbenfabriken Bayer AG., Werk Elberfeld

Quartäre Ammoniumderivate mit ganglienblockierender und blutdrucksenkender Wirksamkeit sind seit längerem bekannt. Gegenüber diesen per os häufig schlecht resorbierbaren Verbindungen brachte das Mecamylamin (I) (1956) einen wesentlichen Fortschritt, da es als sekundäres Amin auch per os gut wirksam ist. Ähnliche Eigenschaften besitzt das 1,2,2,6,6-Pentamethylpiperidin (II, May und Baker, I.C.I., 1957).



Wenn die Hypothese richtig ist, daß die hohe Wirksamkeit dergartiger Amine durch eine Anhäufung von Methylgruppen in unmittelbarer Nähe des basischen Stickstoffatoms bedingt ist<sup>1)</sup>, müßten auch einfache aliphatische Amine, z. B. das Di-tert.-butylamin ganglioplegisch wirken. Gleichzeitig sollten solche nicht-cyclischen Amine mit einer geringeren Anzahl von Kohlenstoffatomen eine geringere Toxizität und damit eine bessere Verträglichkeit als I und II aufweisen.

Da Di-tert.-butylamin schwer zugänglich ist<sup>2)</sup>, synthetisierten wir tert.-Butyl-iso-propylamin und sein N-Methylderivat als die nächst niederen Homologen durch Alkylierung von tert.-Butylamin mit iso-Propyljodid oder besser mit p-Toluolsulfonsäure-isopropylester und ggf. anschließende Methylierung mit Formaldehyd/Ameisensäure<sup>3)</sup>.

Die pharmakologische Prüfung ergab für beide Stoffe eine starke ganglioplegische und blutdrucksenkende Wirksamkeit. Ihre Toxizität liegt mit 150 mg/kg Maus i.v. erheblich günstiger als diejenige von I und II (s. Tabelle).

Einige der von uns hergestellten Verbindungen der Formel III sind in der Tabelle zusammengefaßt.

R	R'	R''	R'''	R <sup>IV</sup>	Fp [°C]	DL <sub>50</sub> mg/kg Maus i.v.	DE <sub>50</sub> mg/kg Katze i.v.
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	196	150 <sup>a</sup>	0,1–0,5
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	206–206,5	150 <sup>a</sup>	1
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	H	173–174	100	1
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	H	132	260	<10
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	H	127,5–129	135	>5
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	138	65	1
CH <sub>3</sub>	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	161–162	150	<5
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	H	230	40	<5
CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OH	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	134–136	325	<10
Mecamylamin						20	1
1,2,2,6,6-Pentamethyl-piperidin						60	1

In der Tabelle sind auch die Angaben für die Toxizität und für die Stärke der ganglioplegischen Wirkung — geprüft an der Nickhaut der Katze bei praeanglionärer Reizung des Halssympathikus — enthalten. Diese Werte sind auf die freien Basen berechnet.

Z. J. Vejdélek und V. Trčka<sup>4)</sup> haben, einem ähnlichen Gedankengang folgend, etwa zur gleichen Zeit das 2,3,3,N,N-Pentamethylbutyl-2-amin dargestellt und eine gute ganglioplegische Wirksamkeit gefunden. Aber hier liegt die Toxizität ungünstiger (< 90 mg/kg Maus i.v.) als bei den von uns dargestellten tert.-Butyl-iso-propylaminen.

Eingegangen am 4. August 1960 [Z 947]

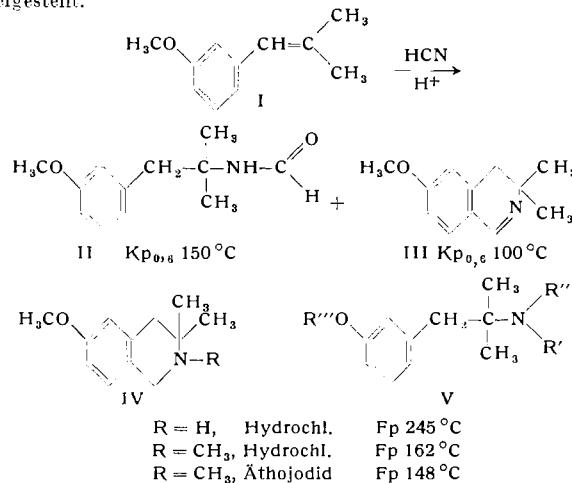
<sup>1)</sup> a) A. Spinks u. E. H. P. Young, Nature [London] 181, 1397 [1958]; b) M. Protiva, M. Rajšner, V. Trčka, M. Vanděk u. Z. J. Vejdélek, Experientia 15, 54 [1959]. — <sup>2)</sup> F. Klages u. H. Sitz, Chem. Ber. 92, 2606 [1959]. — <sup>3)</sup> DP-Anm. v. 26. 3. 1959. — <sup>4)</sup> Z. J. Vejdélek u. V. Trčka, Experientia 15, 215 [1959]. — <sup>5)</sup> Zur klinischen Prüfung vorgesehen.

## Anwendung der Graf-Ritter-Reaktion<sup>1,2)</sup> auf 3-Alkoxy-β,β-dimethylstyrol, Ringschluß zu 6-Alkoxy-3,3-dialkyl-3,4-dihydro-isochinolinen

Von Dr. H. WOLLWEBER und Dr. R. HILTMANN  
Pharmazeutisch-Wissenschaftliche Abteilung der Farbenfabriken  
Bayer AG., Werk Elberfeld

1958 versuchten N. P. Buu-Hoi, C. T. Long und N. D. Xuong<sup>3)</sup> vergleichbar, bei α,α-Dimethyl-phenyl-äthylaminen, die im Phenylkern substituiert waren, nach Acylierung eine Bischler-Napieralski-Cyclisierung zu Dihydro-isochinolinen zu erreichen. Als Grund für das Mißlingen dieser Reaktion nahmen die Verfasser sterische Hinderung an.

Wir konnten nun zeigen, daß bei der Einwirkung von Blausäure in Gegenwart gleicher Volumina Essigsäure und Schwefelsäure auf 3-Methoxy-β,β-dimethylstyrol (I) bei 40 °C in einer Ausbeute von 40 % N-Formyl-3-methoxy-α,α-dimethyl-phenyl-äthylamin (II) und 35 % 6-Methoxy-3,3-dimethyl-3,4-dihydro-isochinolin (III) entstehen. Die überraschend leichte Bildung des Isochinoliringes dürfte auf den dirigierenden Einfluß der 3-Alkoxy-Gruppe zurückzuführen sein. Zur weiteren Charakterisierung und Prüfung auf sympathicomimetische Wirkung wurden die Derivate IV und V hergestellt.



R' = H, R'' = CH<sub>3</sub>, R''' = CH<sub>3</sub>, Hydrochl. Fp 134 °C  
R' = H, R'' = H, R''' = CH<sub>3</sub>, Hydrochl. Fp 166 °C  
R' = H, R'' = CH<sub>3</sub>, R''' = H, Hydrochl. Fp 230 °C

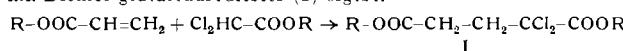
Eingegangen am 4. August 1960 [Z 948]

<sup>1)</sup> R. Graf, DBP. 870856 [1940], FP. 902342 [1944], Farbw. Hoechst; Chem. Zbl. 1954, 6341; PB-Report 70344, Frames 16376–16387. — <sup>2)</sup> J. J. Ritter u. P. P. Minieri, J. Amer. chem. Soc. 70, 4045 [1948]. — <sup>3)</sup> J. org. Chemistry 23, 42 [1958].

## α,α-Dichlor-glutarsäureester

Von Dr. H. TIMMELER und Dr. R. WEGLER  
Pharmazeutisch-wissenschaftliche Abteilung der Farbenfabriken  
Bayer AG., Werk Elberfeld

Von den α,α-Dihalogen-glutarsäuren ist bisher nur die Difluorverbindung durch Umsetzung von Chlortrifluoräthylen mit Acrylnitril bekannt geworden<sup>1)</sup>. Es wurde nun gefunden, daß sich Dichloreigester in Gegenwart von Alkalialkoholaten leicht an Acrylsäureester anlagert und hierbei in hohen Ausbeuten den α,α-Dichlor-glutarsäureester (I) ergibt.



An Stelle des Acrylsäureesters können auch dessen funktionelle Derivate (Acrylnitril, Methacrylsäureester usw.) eingesetzt werden. So wurden z. B. erhalten: α,α-Dichlor-glutarsäure-dimethylester ( $K_{p,0}$  123–124 °C), α,α-Dichlor-glutarsäure-diäthylester ( $K_{p,0}$  112–114 °C), α,α-Dichlor-glutarsäure-äthylester-mononitril ( $K_{p,0}$  123–124 °C). Damit ist ein synthetisch vielseitig verwendbares Ausgangsmaterial leicht zugänglich geworden.

In eine Lösung von 143 g trockenem Dichloreigigsäuremethylester (1 Mol) und 95 g (1,1 Mol) trockenem Acrylsäuremethylester in 200 cm<sup>3</sup> Toluol werden bei Zimmertemperatur und unter Röhren im Verlauf einer Stunde 5,4 g (0,1 Mol) Natriummethylat eingetragen (Erwärmung), wobei die Temperatur unter 50 °C gehalten wird. Hierauf wird noch 2 h gerührt, das Reaktionsgemisch neutral gewaschen, mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und fraktioniert.  $K_{p,0}$  123–124 °C, Ausbeute: 185 g = 80,7 %.

Eingegangen am 4. August 1960 [Z 950]

<sup>1)</sup> A. L. Barney u. T. L. Claims, J. Amer. chem. Soc. 72, 3193 [1952].