

Nous remercions le Professeur BURRI pour avoir mis la collection de sections minces de KRIGE à notre disposition.

S. DEUTSCH, E. NIGGLI et E. PICCIOTTO

Laboratoire de Physique Nucléaire, Université de Bruxelles et Institut de Minéralogie et de Pétrographie de l'Université de Berne, le 13 mars 1959.

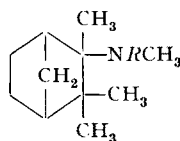
Zusammenfassung

Die Untersuchung der pleochroitischen Höfe der Biotite in Orthogneisen, Paragneisen und Bündnerschiefern des südlichen Gotthardmassives ergab durchwegs ein ähnliches Alter, nämlich < 60 Millionen Jahre. Es bedeutet dies, dass eventuell vorhandene vortertiäre Höfe in prätridischen Biotiten der Gneise während der alpinen Metamorphose fast oder ganz durch Rekristallisation zerstört worden sind.

Substituierte t-Hexylamine als neuer Typ hypotensiv wirksamer Verbindungen¹

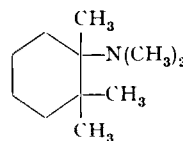
Die hohe ganglioplegische Wirksamkeit von Mecamylamin (I) ist nicht streng spezifisch auf diese Verbindung beschränkt. Ähnlich verhalten sich auch Dimecamin (II)² sowie einige monozyklische Polymethylzyklohexylamine, von denen besonders das Penhexamin (III) in seiner Wirksamkeit dem Mecamylamin und Dimecamin gleichkommt^{3,4}. Eigene Erfahrungen sowie die Mitteilungen^{5,6} über die ähnliche Wirksamkeit des 1,2,2,6,6-Pentamethylpiperidins (Pempidins) führten uns zur Anschau-

ung^{3,4}, die hohe biologische Aktivität der Substanzen dieses Typs sei mit der Anwesenheit eines sekundären bzw. besser tertiären Stickstoffatoms, das durch Anhäufung der Methylgruppen in seiner nächsten Umgebung sterisch gehindert ist, eng verbunden oder durch diese direkt bedingt.

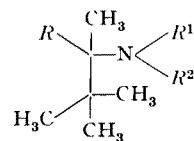


I: R = H

II: R = CH₃



III



IV

V, R = R¹ = R² = CH₃

Praktisch zur selben Theorie kommt auch die kürzlich erschienene Mitteilung SPINKS's *et al.*⁷, in der die Wirksamkeit einer Reihe Polyalkylpiperidine sowie auch verschiedener aliphatischer Amine verglichen wird. (Von den letztgenannten erreichten die wirksamsten nur höchstens 30% der Aktivität Mecamylamins.)

Mit einer Reihe von uns hergestellten aliphatischen Aminen (IV) erhielten wir eine weitere Vereinfachung des Moleküls im Vergleich mit den Aminoisokamphan- und Zyklohexylaminderivaten I, II bzw. III, ohne dass dabei die hypotensive oder ganglioplegische Wirksamkeit herabgesetzt wurde.

Bei der Herstellung der Amine IV sind wir vom Pinalin ausgegangen, welches durch Reaktion mit Alkyl-, Aryl- und Aralkylmagnesiumhalogeniden in die entsprechenden tertiären Karbinole überführt wurde. Diese wurden entweder direkt oder nach der Dehydratation in der Form von Hexenderivaten der Ritterschen^{8,9} Reaktion unterworfen, um die erwünschten Formamide zu erhalten.

¹ 11. Mitteilung «Ganglioplegica», 10. Mitteilung siehe Collection, im Druck.

² Z. J. VEJDĚLEK und M. PROTIVA, Chem. listy 52, 2370 (1958).

³ M. PROTIVA, M. RAJŠNER, V. TRČKA, M. VANĚČEK und Z. J. VEJDĚLEK, Exper. 15, 54 (1959).

⁴ Z. J. VEJDĚLEK, M. RAJŠNER und M. PROTIVA, Collection, im Druck.

⁵ A. SPINKS und E. H. P. YOUNG, Nature 181, 1397 (1958).

⁶ S. J. CORNE und N. D. EDGE, Brit. J. Pharmacol. 13, 339 (1958).

⁷ A. SPINKS, E. H. P. YOUNG, J. A. FARRINGTON und D. DUNLOP, Brit. J. Pharmacol. 13, 501 (1958).

⁸ J. J. RITTER und P. P. MINIERI, J. Amer. chem. Soc. 70, 4045 (1948).

⁹ J. J. RITTER und J. KALISH, J. Amer. chem. Soc. 70, 4048 (1948).

Tabelle I

Eigenschaften der t-Hexylamine und ihrer Salze (Formel IV)

R	R ¹	R ²	Sdp. °C	n _D	Derivat Smp. °C	a)
CH ₃	H	H	121–122	b)	305–306	Cl
C ₂ H ₅	H	H	54/25	1,4379 ²²	249–250	Cl
n-C ₄ H ₉ c)	H	H	72/10	1,4430 ²²	124–125	Br
C ₆ H ₅	H	H	86–87/2	1,5210 ²²	146–148	Cl
C ₆ H ₅ CH ₂	H	H	127–128/10	1,5180 ²¹	222–223	Cl
CH ₃	H	CH ₃	141–142	1,4420 ¹⁸	236	Cl
C ₂ H ₅	H	CH ₃	58/10	1,4438 ²¹	193	Cl
n-C ₄ H ₉	H	CH ₃	88/10	1,4477 ²¹	127–128	Cl
C ₆ H ₅	H	CH ₃	97–98/1	1,5216 ²¹	243–244	Cl
C ₆ H ₅ CH ₂	H	CH ₃	118–121/2	1,5162 ²¹	244–245	Cl
CH ₃ d)	CH ₃	CH ₃	155–156	1,4418 ¹⁸	217 c)	Br
C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	58–59/10	1,4512 ²²	199 c)	Br
n-C ₄ H ₉	CH ₃	CH ₃	90–91/10	1,4540 ²²	179–180 c)	Br
C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	110/2	1,5188 ²¹		
C ₆ H ₅ CH ₂	CH ₃	CH ₃	126–127/2	1,5170 ²²	165–166 c)	Br

a) Cl = Hydrochlorid, Br = Hydrobromid;

b) Smp. 100°;

c) Pikrat, Smp. 168–170°C;

d) Pikrat, Smp. 201°C (Zers.);

e) Zersetzung beim Smp.

Tabelle II
Vergleichung der Wirksamkeit einiger zyklischer und aliphatischer Amine

Amin	Salz	Ganglioplegische Wirkung %	Hypotensive Wirkung %	Toxizität	
				% a)	mg/kg b)
Mecamylamin	HCl	100	100	100	12,1–13,7
Dimecamin	HBr	100–140	100–140	63–75	17,5–19,0
Penhexamin	HBr	150–200	120–170	43–53	25,3–28,0
PA	HCl	60–80	100–150	18–20	65 –72
PS	HCl	100–125	80–110	15–17	75 –85
Penbutamin	HBr	190–200	150–200	23–26	50 –56

a) Relative LD₅₀ im Vergleich zum Mecamylamin;

b) LD₅₀ intravenös an Mäusen (Amin-Base).

Durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid gelangen wir zu sekundären Aminen oder durch alkalische Verseifung zu primären Aminen und von diesen durch Methylierung mit Formaldehyd und Ameisensäure zu tertiären Aminen. Die Tabelle gibt eine Übersicht der von uns hergestellten Amine und ihrer Salze.

Der eingehenderen pharmakologischen und klinischen Untersuchung dieser Amine voran geben wir hier die vorläufigen, mit diesen Aminen erzielten Ergebnisse, in welchen $R = CH_3$ und wo es sich um das primäre (PA), sekundäre (PS) und tertiäre (V = Penbutamin) Amin handelt (im Vergleich zum Mecamylamin, Dimecamin und Penhexamin).

Die ganglioplegische Wirkung wurde bei der narkotisierten Katze (Chloralose mit Phenobarbital) durch Auswertung des Kontraktionsgrades der Nickhaut, die durch präganglionäre Reizung des Hals sympathikus hervorgerufen wurde, festgestellt. Als Wirkungsgrad diente jene Dosis, welche die Dämpfung der Kontraktionen um $50 \pm 15\%$ bei 80–90% Versuchstieren verursachte. Für die Auswertung der hypotensiven Wirkung bezogen wir uns auf die Blutdrucksenkung um 20 ± 6 mm Hg an Tieren mit einem Ausgangsdruck von 100–150 mm Hg. Jedes Tier erhielt nur eine einzige Applikation. Die relative Wirksamkeit ist entsprechend den Molekulargewichten der Amine angeordnet und in Prozenten im Vergleich zum Mecamylamin ausgedrückt. Die Wirkungsdauer unserer Substanzen ist dieselbe oder auch länger als die des Mecamylamins.

Wie aus der Tabelle hervorgeht, ist die ganglioplegische sowie hypotensive Wirksamkeit des Penbutamins auffallend hoch und von bemerkenswert niedriger Toxizität.

Z. J. VEJDĚLEK und V. TRČKA

Forschungsinstitut für Pharmazie und Biochemie, Prag,
15. Februar 1959.

Summary

A series of primary, secondary, and tertiary 2,2,3-trimethylbutylamines-(3) and their salts substituted in position 3 with a methyl, ethyl, *n*-butyl, phenyl, and benzyl group has been prepared. One member of the series, N,N,2,2,3-pentamethylbutylamine-(3) (Penbutamine) as well as the corresponding amino and methylamino derivatives were compared with other compounds of a similar type as regards their ganglioplegic and hypotensive effect. The tested compound revealed a high degree of activity in both the above mentioned directions.

Hydroxylation and N-demethylation
of N,N-dimethyltryptamine

The psychotropic effect of N, N-dimethyltryptamine (DMT) in man has been described recently¹, but relatively little is known about its fate in the body. After its administration to man, only 33% can be accounted for as the deaminated product, 3-indoleacetic acid (free and conjugated)². This report describes a new pathway for the metabolism of DMT *in vitro* and *in vivo*.

Incubating DMT with rabbit liver microsomes³, soluble supernatant fraction, TPN and semicarbazide⁴ resulted in N-demethylation as evidenced by the liberation of formaldehyde. The demethylated metabolite(s) was isolated from the reaction mixture by extraction into *n*-butanol at an alkaline pH. When the extract was subjected to paper chromatography, a compound was found which had the same *R_f* values as N-methyltryptamine in five different solvent systems. This compound also gave a color reaction for secondary amines⁵. No evidence for the presence of tryptamine was obtained, indicating that only one methyl-group was removed.

After the precipitation of proteins with ethanol, the reaction mixture was examined for other indole metabolites. The centrifuged extract was concentrated and subjected to two-dimensional chromatography in *n*-butanol:acetic acid:water (8:1:1) and isopropanol:ammonia (5%) (8:2) systems. When the chromatogram was sprayed with Ehrlich's reagent (2% *p*-dimethylaminobenzaldehyde in 1N-HCl) five indolic spots appeared, two of which had the same *R_f* values and color reactions as DMT and N-methyltryptamine. The third spot had the same *R_f* values and color reactions as DMT-N-oxide⁶. The two remaining spots gave an immediate blue color with Ehrlich reagent which is characteristic for 7-hydroxy substituted indoles⁷ and were tentatively identified as 7-hydroxy-DMT and 7-hydroxy-DMT-N-oxide*. Both

¹ A. SAI-HALASZ, G. BRUNCKER, and S. SZARA, Psych. Neurol. 135, 285 (1958).

² S. SZARA, Exper. 12, 441 (1956).

³ All animals were pretreated with 100 mg/kg iproniazid phosphate, a mono-amine oxidase inhibitor.

⁴ J. AXELROD, J. Pharm. exp. Therap. 114, 430 (1955).

⁵ C. C. SWEETLEY and E. C. HORNING, J. Amer. chem. Soc. 79, 2620 (1957).

⁶ M. S. FISH, N. M. JOHNSON, E. D. LAWRENCE, and E. C. HORNING, Biochim. biophys. Acta 18, 564 (1955).

⁷ K. ICHIHARA, A. SAKAMOTO, K. INAMORI, and Y. SAKAMOTO, J. Biochem. (Japan) 44, 649 (1957).

* See Note added in proof.