

(ms). – IR (KBr): 1675, 1610 cm^{-1} ; – $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO): δ (ppm) = 3.98, 4.23 (2s, je 3H), 7.15, 7.98 (2d, je 1H, $J = 2\text{Hz}$), 7.43–7.78 (m, 8H), 8.4–8.58 (m, 2H).

2-Amino-6,10-dimethoxy-5-oxo-4-phenyl-5H-furo[3,2-g]-1-benzopyrano[2,3-d]pyrimidin (7c)

1.0 g (2.5 mmol) **4c** wurde, wie bei **7b** angegeben, mit 0.4 g (4 mmol) Guaninidinhydrochlorid umgesetzt. Hellgelbe Kristalle (EtOH), Schmp. $> 260^\circ$, Ausb. 0.8 g (83 %). $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5$ Ber. C 64.8 H 3.88 N 10.8 Mol.-Masse 389.4; Gef. C 64.3 H 4.01 N 10.8 Mol.-Masse 389 (ms). – IR (KBr): 3500, 3300, 3180, 1655, 1635 cm^{-1} ; – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/d_6 -DMSO): δ (ppm) = 3.9, 4.13 (2s, je 3H), 7.15, 8.02 (2d, je 1H, $J = 2\text{Hz}$), 7.43 (s, 5H), 7.75 (br. s, 2H).

Literatur

- 1 101. Mitt. über Untersuchungen an Pyran-Derivaten; 100. Mitt.: F. Eiden, Justus Liebigs Ann. Chem., im Druck.
- 2 94. Mitt. F. Eiden und J. Schünemann, Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 201 (1983).
- 3 93. Mitt. F. Eiden und G. Rademacher, Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 34 (1983). [Ph 722]

Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 207–214 (1984)

Sila-Pharmaka, 29. Mitt.¹⁾

Bioisosterer C/Si-Austausch bei Parasympatholytika vom Typ des Pridinols

Reinhold Tacke*, Michael Strecker

Institut für Anorganische und Analytische Chemie der Technischen Universität Braunschweig,
Pockelsstraße 4, D-3300 Braunschweig

Günter Lambrecht, Ulrich Moser und Ernst Mutschler

Pharmakologisches Institut für Naturwissenschaftler der Johann Wolfgang Goethe-Universität,
Theodor-Stern-Kai 7, Gebäude 75A, 6000 Frankfurt/M.

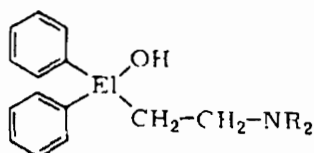
Eingegangen am 5. Januar 1983

Die Synthese der (2-Aminoethyl)diphenylsilanole **3b** und **4b** wird beschrieben. Die parasympatholytischen Eigenschaften der C/Si-Paare **1a/1b–4a/4b** wurden am isolierten Ileum des Meerschweinchens untersucht. In allen Fällen führt der C/Si-Austausch zu einer Zunahme der Affinität zum Muskarin-Rezeptor.

Sila-Drugs, XXIX¹⁾: Bioisosteric C/Si Exchange in Parasympatholytics of the Pridinol Type

The synthesis of the (2-aminoethyl)diphenylsilanols **3b** and **4b** is described. The C/Si pairs **1a/1b–4a/4b** were tested for atropine-like activity on the isolated guinea-pig ileum. In all cases the C/Si exchange leads to an increased affinity for the muscarine-sensitive acetylcholine receptor.

Gemäß dem „Prinzip der Wirksamkeitssteigerung durch gezielte Sila-Substitution“ läßt sich durch einen C/Si-Austausch bei dem Parasympatholytikum Pridinol (Lyseen-Hommel[®], **1a**) (→ Sila-Pridinol **1b**) eine deutliche Zunahme der Affinität zum Muskarin-Rezeptor erzielen²⁾ – ein Effekt, der auch bei der Sila-Substitution einiger anderer, mit **1a** strukturverwandter Wirkstoffe beobachtet wurde³⁻⁵⁾. Auf der Grundlage der in Lit.²⁻⁵⁾ formulierten Überlegungen war für die von **1b** abzuleitenden Derivate **2b–4b** ebenfalls eine im Vergleich zu den jeweiligen C-Analoga **2a–4a** verstärkte parasympatholytische Aktivität zu erwarten. Zur Überprüfung dieser Hypothese wurden die Analogepaare **1a/1b–4a/4b** synthetisiert und vergleichend pharmakologisch untersucht.

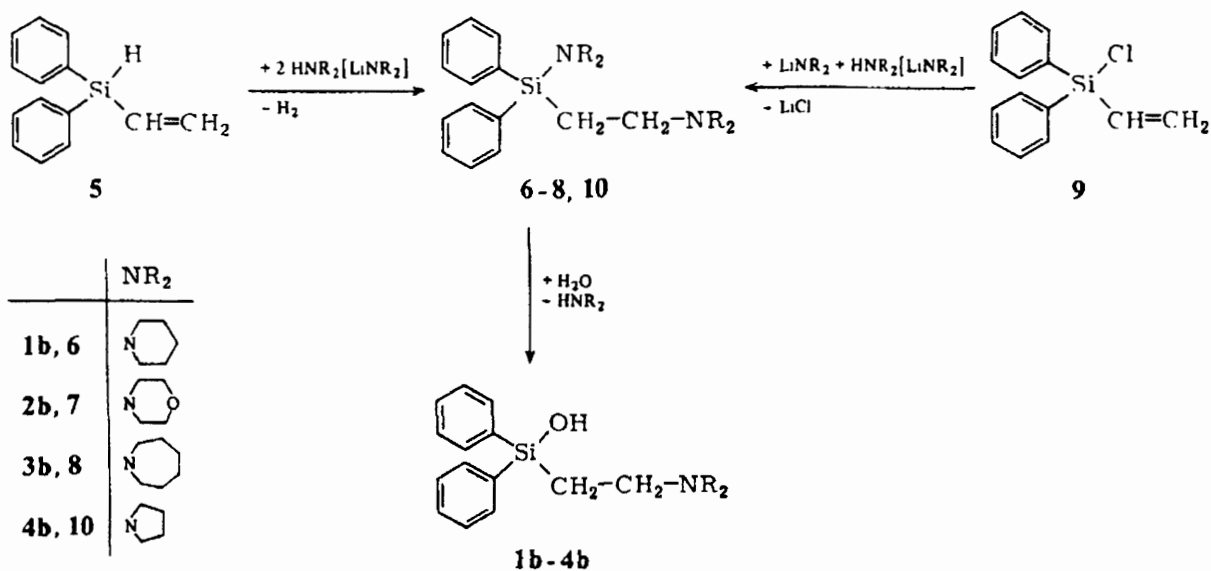


1a/1b-4a/4b

	1a	1b	2a	2b	3a	3b	4a	4b
El	C	Si	C	Si	C	Si	C	Si
NR ₂								

Synthesen

Die Darstellung der Silicium-Verbindungen **1b**²⁾ und **2b**⁶⁾ wurde bereits früher von uns beschrieben. Auf der Grundlage des gleichen Synthesekonzepts wurde auch **3b** dargestellt: Durch Umsetzung von Diphenylvinylsilan (**5**)²⁾ mit einem Überschuß des jeweiligenamins in Gegenwart des entsprechenden Lithiumamids lassen sich die Amino(aminoethyl)diphenylsilane **6–8** herstellen, deren Hydrolyse die Silanole **1b–3b** liefert. Die Gesamtausbeute an analysenreinen Endprodukten – bez. auf eingesetztes **5** – liegt um 80 %. Das Silanol **4b** wurde in Anlehnung an Lit.⁷⁾ nach einem veränderten Verfahren – ausgehend von Chlordiphenylvinylsilan (**9**) – über das Silan **10** in 44proz. Ausbeute erhalten.



Die literaturbekannten Kohlenstoff-Verbindungen **1a–4a** (**1a**, **2a**, **4a**: Lit.⁸⁾; **3a**: Lit.⁹⁾) wurden – ausgehend von Acrylsäureethylester – analog zur Pridinol-Synthese⁸⁾ (**1a**) dargestellt.

Pharmakologische Untersuchungen

Die Bestimmung der antimuskarinischen Aktivitäten der Verbindungen **1a/1b–4a/4b** erfolgte an der isolierten Longitudinalmuskulatur des Meerschweinchenileums unter Verwendung von Acetylcholin als Agonist.

1a/1b–4a/4b antagonisieren den Effekt von Acetylcholin kompetitiv:

- Die Konzentrations-Wirkungs-Kurve von Acetylcholin wird von **1a/1b–4a/4b** konzentrationsabhängig parallel zu höheren Konzentrationen verschoben.
- Der Hemmeffekt von **1a/1b–4a/4b** gegenüber Acetylcholin ist reversibel; Wechseln der Badflüssigkeit stellt die ursprüngliche Empfindlichkeit der Präparate gegenüber Acetylcholin wieder her.
- Die durch Acetylcholin maximal mögliche Kontraktion der Muskelpräparate wird durch **1a/1b–4a/4b** nicht beeinflusst.
- Es zeigte sich keine Abhängigkeit der pA_2 -Werte (Tab. 1) von der jeweils eingesetzten Antagonistenkonzentration¹⁰⁻¹²⁾.
- Die Steigungen in den *Arunlakshana-Schild*-Darstellungen¹²⁾ sind in keinem Fall von dem theoretischen Wert von -1.00 signifikant verschieden ($p < 0.05$, Tab. 1).

Sowohl die Affinitäten der Alkohole **1a–4a** als auch die der Silanole **1b–4b** zum Muskarin-Rezeptor sind von der Struktur des Aminorestes abhängig, wobei sich folgende Affinitätsrangfolgen ergeben (Tab. 1, Abb. 1): *Alkohole*: **3a > 1a > 4a > 2a**; *Silanole*: **3b > 1b > 4b > 2b**.

In beiden Substanzreihen besitzen die Verbindungen **3a/3b** mit dem basischen Hexamethyleniminorest die größte antimuskarinische Aktivität. Die Affinität zum Muskarin-Rezeptor nimmt über die Piperidino- (**1a/1b**) bzw. Pyrrolidino-Derivate **4a/4b** bis zu den beiden Morpholino-Verbindungen **2a/2b** um den Faktor 30 bis 35 ab (Tab. 1, Abb. 1).

Tab. 1: Pharmakologische Parameter für den Antagonismus zwischen Acetylcholin und **1a/1b–4a/4b** an der isolierten Longitudinalmuskulatur des Meerschweinchenileums

Substanz	pA_2 -Wert ^{a)}	K_D -Wert $\times 10^{-9}$ [mol/l]	Steigung $n^b)$	C/Si ^{c)}	N
1a	$7.63 \pm 0.03^d)$	23.4 ± 1.6	-1.01 ± 0.07	2.8	13
1b	8.07 ± 0.03	8.5 ± 0.6	-0.99 ± 0.06		15
2a	6.25 ± 0.05	562 ± 65	-0.99 ± 0.09	5.5	16
2b	6.99 ± 0.05	102 ± 12	-0.93 ± 0.11		17
3a	7.76 ± 0.05	17.4 ± 2.0	-1.01 ± 0.09	6.0	15
3b	8.54 ± 0.04	2.9 ± 0.26	-1.06 ± 0.11		10
4a	6.87 ± 0.04	135 ± 12	-1.04 ± 0.08	9.1	16
4b	7.83 ± 0.04	14.8 ± 1.4	-0.85 ± 0.06		15

^{a)} Atropinmethojodid: $pA_2 = 8.78$.

^{c)} K_D-C/K_D-Si .

^{b)} *Arunlakshana-Schild*-Darstellung¹²⁾.

^{d)} Lit.¹³⁾: 1/7 der Wirkung von Atropinsulfat.

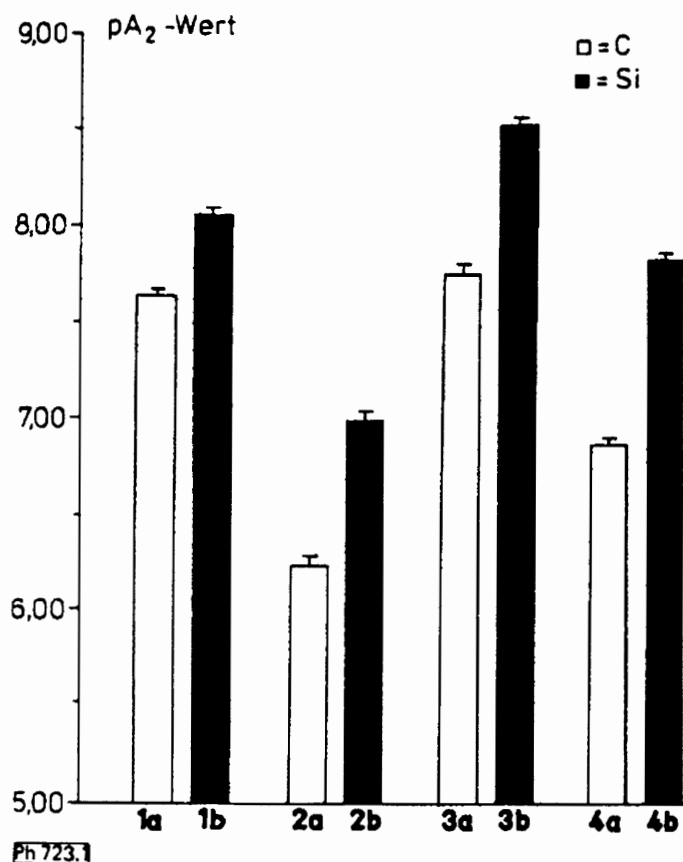


Abb. 1: Affinitäten (pA_2 -Werte) von **1a/1b–4a/4b** zum Muskarin-Rezeptor des Meerschweinchenileums. In allen Fällen sind die Silicium-Verbindungen signifikant ($p < 0.001$) stärker antimuskarisch wirksam als die entsprechenden Kohlenstoff-Analoga.

Die Substitution des zentralen C-Atoms durch Silicium führt bei **1a–4a** zu einer signifikanten Zunahme der Affinität zum Muskarin-Rezeptor. Die Größe dieses Effektes ist von der Art des Aminorestes abhängig (Tab. 1, Abb. 1), wobei die stärkste Affinitätszunahme bei dem Pyrrolidino-System **4** beobachtet wird ($K_D-C/K_D-Si = 9.1$). Diese durch Sila-Substitution hervorgerufene Aktivitätssteigerung steht mit den Ergebnissen früherer Untersuchungen im Einklang²⁾. Hiernach erklärt sich die größere Affinität der Silicium-Verbindungen an Hand der größeren OH-Acidität der Silanole im Vergleich zu den Alkoholen. Die alkoholische Hydroxylgruppe liefert bei Verbindungen vom Typ **1a–4a** einen wesentlichen Beitrag zur Affinität zum Muskarin-Rezeptor. Es wird angenommen¹⁴⁾, daß diese OH-Funktion eine Wasserstoffbrücke mit einem basischen Zentrum im Bereich des Rezeptors ausbildet. Infolge der größeren Acidität der silanolischen OH-Gruppe ist diese Wasserstoffbrückenbindung bei **1b–4b** stabiler, die Bindung an den Muskarin-Rezeptor nimmt zu.

In letzter Zeit mit den Verbindungen **1a/1b–4a/4b** durchgeführte Untersuchungen an der Atriummuskulatur des Meerschweinchens zeigten, daß es möglich ist, mit Hilfe dieser Substanzen Subtypen des Muskarin-Rezeptors nachzuweisen¹⁵⁾: **1a/1b–4a/4b** besitzen eine größere Affinität zu den m_1 -Rezeptoren des Ileums als zu den m_2 -Rezeptoren des Atriums (vgl. hierzu Lit.^{16,17)}). Dieser Effekt ist bei den Si-Verbindungen **1b–4b** deutlich stärker

ausgeprägt als bei den C-Analoga **1a–4a**. Die Affinität von **1a/1b–4a/4b** zu den H_1 -Rezeptoren des Histamins ist sehr gering¹⁸. Sie liegt 2 bis 3 Zehnerpotenzen unter der Affinität von gängigen in der Therapie eingesetzten H_1 -Antihistaminika. In der H_1 -antihistaminischen Wirkung unterscheiden sich die Si-Verbindungen nur geringfügig von ihren C-Analoga (pA_2 -Werte am Meerschweinchenileum: Mepyramin, $pA_2 = 9.00$ ¹⁹); **3a**, $pA_2 = 6.53$; **3b**, $pA_2 = 6.43$). In Konzentrationen $> 10^{-5}$ mol/l zeigen **1a/1b–4a/4b** am isolierten Atrium des Meerschweinchens eine Chinidin-artige Wirkung (Negative Inotropie, Negative Chronotropie, Verlängerung der Refraktärzeit¹⁸). Diese Wirkung ist bei den Silanolen **1b–4b** etwas stärker als bei den Alkoholen **1a–4a**.

Unser Dank gilt der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit sowie der Bayer AG, Leverkusen und Wuppertal-Elberfeld, für die Bereitstellung von Chemikalien. Frau I. Roth und Frl. M. Wagner danken wir für die sorgfältige Durchführung der pharmakologischen Untersuchungen.

Experimenteller Teil

a) Synthesen

Schmp. (unkorr.): Kofler-Heiztischmikroskop (Reichert). – Brechungsindices: Abbé-Refraktometer (Zeiss). – 1H -NMR-Spektren (90 MHz, int. Stand. und Lock TMS): HFX-90-Gerät (Bruker). – IR-Spektren: Acculab-9-Gerät (Beckman). – Massenspektren (70 eV): MS-9-Gerät (AEI).

Die Darstellung von **8–10** erfolgte unter trockenem Stickstoff und in wasserfreien Lösungsmitteln.

(2-Hexamethyleniminoethyl)diphenylsilanol (**3b**)

Man löst 10.17 g (25 mmol) **8** in 375 ml wassergesättigtem Ether, rührt 23 h bei 20° und verdampft die leichtflüchtigen Komponenten bei gleicher Temp. i. Vak. Der feste Rückstand wird durch Umkristallisation aus Ethanol/Ether (1:1) gereinigt. Ausb. 6.5 g (80 %), Schmp. 109–110°. – 1H -NMR (CCl_4): δ (ppm) = 1.14 (m, Zentrum des AA'-Teils eines AA'XX'-Systems, 2H, $SiCH_2C$), 1.4–1.9 (m, 8H, CCH_2C), 2.4–2.8 (m, 4H, $CCCH_2N$; überlagert durch m bei 2.70), 2.70 (m, Zentrum des XX'-Teils eines AA'XX'-Systems, 2H, $SiCCH_2N$; überlagert durch m bei 2.4–2.8), 6.2 (s, verbreitert, 1H, OH), 7.1–7.6 (m, 10 H, SiC_6H_5). – IR (CCl_4): 3670 cm^{-1} (νOH , nichtassoziiert). – MS: $m/e = 325$ (12 %, M^+), 112 (100 %, $CH_2 = NC_6H_{12}^+$). $C_{20}H_{27}NOSi$ (325.5) Ber. C 73.8 H 8.4 N 4.3; Gef. C 73.9 H 8.4 N 4.4.

Diphenyl(2-pyrrolidinoethyl)silanol (**4b**)

Durch Hydrolyse von **10** analog der Darstellung von **3b**, jedoch mit stark verkürzter Reaktionszeit: Nach etwa 10 min beginnt **4b** bereits auszufallen, nach insgesamt 45 min werden die leichtflüchtigen Komponenten i. Vak. verdampft. Der feste Rückstand wird durch Umkristallisation aus Ethanol/Ether (1:1) gereinigt. Ausb. 4.8 g (65 %), Schmp. 143–144° (Lit.⁷: Schmp. 142°). – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1.31 (m, Zentrum des AA'-Teils eines AA'XX'-Systems, 2H, $SiCH_2C$), 1.6–2.1 (m, 4H, CCH_2C), 2.2–2.7 (m, 4H, $CCCH_2N$), 2.80 (m, XX'-Teil eines AA'XX'-Systems, 2H, $SiCCH_2N$), 5.6 (s, verbreitert, 1H, OH), 7.0–7.8 (m, 10 H, SiC_6H_5). – IR (CCl_4): 3670 cm^{-1} (νOH , nichtassoziiert). – MS: $m/e = 297$ (7 %, M^+), 84 (100 %, $CH_2 = NC_4H_8^+$). $C_{18}H_{23}NOSi$ (297.5) Ber. C 72.7 H 7.8 N 4.7; Gef. C 72.4 H 7.9 N 4.8.

Hexamethylenimino(2-hexamethyleniminoethyl)diphenylsilan (8)

Zu einer Lösung von 71.41 g (0.72 mol) Hexamethylenimin in 160 ml THF tropft man bei 40° unter Rühren eine Lösung von 73.2 ml (\cong 0.12 mol BuLi) einer 15proz. Lösung von n-Butyllithium in Hexan, rührt 45 min bei gleicher Temp., tropft dann langsam eine Lösung von 42.07 g (0.2 mol) 5²¹ in 120 ml THF hinzu und rührt weitere 3 h bei 40° sowie 18 h bei 20°. Anschließend wird zunächst eine Lösung von 80.95 g (0.8 mol) Triethylamin in 80 ml Ether, dann eine Lösung von 34.77 g (0.32 mol) Chlortrimethylsilan in 80 ml Ether zugetropft, 3 h bei 20° gerührt und der Niederschlag abfiltriert. Man zieht die leichtflüchtigen Anteile i. Vak. vollständig ab, nimmt den Rückstand in 700 ml Petrolether auf, filtriert über wasserfr. Na₂SO₄, befreit i. Vak. vom Lösungsmittel und unterwirft den Rückstand einer fraktionierenden Vakuumdestillation über eine Vigreux-Kolonne. Ausb. 66.6 g (95 %) eines zähflüssigen Öls, Sdp. 195–198°/0.01 Torr, n_D^{20} 1.568. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.2–1.8 (m, 18H, SiCH₂C und CCH₂C), 2.4–2.8 (m, 6H, CNCH₂C), 2.8–3.2 (m, 4H, SiNCH₂C), 7.2–7.6 (m, 10 H, SiC₆H₅). – MS: m/e = 406 (<1 %, M⁺), 307 (100 %, M⁺ – HNC₆H₁₂). – C₂₆H₃₈N₂Si(406.7) Ber. C 76.8 H 9.4 N 6.9; Gef. C 78.0 H 9.2 N 6.9.

Chlorvinylidiphenylsilan (9)

Zu 150.2 g (0.93 mol) Trichlorvinylsilan in 850 ml Ether tropft man bei 0° innerhalb 7 h eine aus 209.4 g (1.86 mol) Chlorbenzol und 45.2 g (1.86 mol) Magnesium in 530 ml THF hergestellte Grignard-Lösung, rührt 50 h bei 20° und weitere 8 h unter Rückfluß, filtriert, zieht das Lösungsmittel i. Vak. vollständig ab, nimmt den Rückstand in 1 l Petrolether auf und filtriert über wasserfr. Na₂SO₄. Der Petrolether wird abgezogen und der Rückstand i. Vak. über eine Vigreux-Kolonne fraktionierend destilliert. Ausb. 173.0 g (76 %), Sdp. 92–93°/0.05 Torr (105–105.5°/0.17–0.18 Torr²⁰), n_D^{20} 1.583.

Diphenylpyrrolidino(2-pyrrolidinoethyl)silan (10)

Zu einer Lösung von 25.60 g (0.36 mol) Pyrrolidin in 80 ml THF tropft man bei 40° 97.7 ml (\cong 0.16 mol BuLi) einer 15proz. Lösung von n-Butyllithium in Hexan, rührt 30 min bei gleicher Temp., gibt langsam eine Lösung von 24.48 g (0.1 mol) 9 in 60 ml THF hinzu und rührt 3 h bei 40° sowie 18 h bei 20°. Anschließend wird das Reaktionsgemisch zunächst mit einer Lösung von 40.48 g (0.4 mol) Triethylamin in 40 ml Ether, dann mit einer Lösung von 17.38 g (0.16 mol) Chlortrimethylsilan in 40 ml Ether versetzt. Man rührt 3 h bei 20°, filtriert, befreit das Filtrat i. Vak. von den leichtflüchtigen Komponenten, nimmt den Rückstand in 500 ml Petrolether auf, filtriert über wasserfr. Na₂SO₄, zieht das Lösungsmittel i. Vak. ab und unterwirft den Rückstand einer fraktionierenden Vakuumdestillation über eine Vigreux-Kolonne. Ausb. 23.8 g (68 %) eines zähflüssigen Öls, Sdp. 157–158°/0.02 Torr, n_D^{20} 1.569. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.3–1.6 (m, 2H, SiCH₂C), 1.6–1.9 (m, 8H, CCH₂C), 2.2–2.7 (m, 6H, CNCH₂C), 2.9–3.2 (m, 4H, SiNCH₂C), 7.2–7.7 (m, 10 H, SiC₆H₅). – MS: m/e = 350 (9 %, M⁺), 84 (100 %, CH₂=NC₄H₈⁺). C₂₂H₃₀N₂Si (350.6) Ber. C 75.4 H 8.6 N 8.0; Gef. C 75.4 H 8.5 N 8.0.

b) Pharmakologische Untersuchungen

Meerschweinchen von 250–500 g Gewicht wurden durch Nackenschlag getötet und entblutet. 2 cm lange Streifen der isolierten Longitudinalmuskulatur²¹ des Ileums wurden in ein 6 ml fassendes Organbad überführt und mit 500 mg Vorspannung belastet. Als Badflüssigkeit diente eine mit Carbogen (95 Vol.-% O₂, 5 Vol.-% CO₂) durchströmte Tyrodelösung²² (t = 32°; pH = 7.40), die zur Blockade der Nikotin-Rezeptoren 3 × 10⁻⁴ mol/l Hexamethoniumiodid und zur Blockade der Acetylcholinesterase 7 × 10⁻⁷ mol/l Physostigminsalicylat enthielt.

Die isotonischen Kontraktionen der Präparate wurden über einen Dehnungsmeßstreifen auf einem Schreiber (Hellige) registriert. Nach einer Äquilibrierungsphase von 50 min wurde in Abständen von

5 min eine konstante Dosis von Acetylcholiniodid (Serva-Heidelberg) (Badkonz. = 3×10^{-8} mol/l) dem Organbad zugesetzt, bis die Präparate konstant antworteten. Mit Hilfe der kumulativen Technik²³⁾ wurden – nach einer Kontrollkurve – Konzentrations-Wirkungs-Kurven von Acetylcholin bei Anwesenheit steigender Konz. von **1a/1b-4a/4b** (Einwirkungszeit = 10–30 min) aufgestellt und der zu jeder Kurve (halblog. Darstellung) gehörende ED₅₀-Wert graphisch ermittelt.

Der zu jeder Antagonistenkonzentration gehörende Quotient x wurde durch Division der ED₅₀ bei Anwesenheit von **1a/1b-4a/4b** durch den ED₅₀-Wert der Kontrollkurve erhalten. Es wurden jeweils vier Antagonistenkonz. (log-Abstand = 0.48) untersucht. Die Auswertung erfolgte über eine lineare Regression der exp. Werte nach folgender Gleichung¹⁰⁻¹²⁾:

$$\log(x - 1) = \log K - n pA_x;$$

$$K_D = 1/K;$$

$$pA_2 = -\log K_D;$$

$$pA_x = -\log [A], A = \mathbf{1a/1b-4a/4b};$$

$$n = \text{Steigung in der Arunlakshana-Schild-Darstellung}^{12)}.$$

Zur Charakterisierung der Affinitäten von **1a/1b-4a/4b** zum Muskarin-Rezeptor wurden die pA₂-Werte bzw. die Dissoziationskonstanten K_D herangezogen.

Alle pharmakologischen Parameter wurden als Mittelwerte $\bar{x} \pm \text{S.E.}$ (Standardfehler des Mittelwertes) für die Anzahl N der Experimente ausgedrückt. Die Prüfung auf Signifikanz eines Unterschiedes zweier Mittelwerte erfolgte mit dem t-Test (*Student*²⁴⁾). Die Differenz zweier Mittelwerte wurde als signifikant angesehen, wenn $p < 0.05$ war. Alle Berechnungen wurden auf einem programmierbaren elektronischen Tischrechner vorgenommen („Compucorp“ 445).

Literatur

- 1 28. Mitt.: U. Wannagat, L. Gerschler, F. Meyer und H.-U. Rossée, Abh. Braunsch. Wiss. Ges. 34, 199 (1982). – 27. Mitt.: R. Tacke, R. Niedner und J. Frohnecke, Justus Liebigs Ann. Chem. 1982, 1706.
- 2 R. Tacke, M. Strecker, W.S. Sheldrick, L. Ernst, E. Heeg, B. Berndt, C.-M. Knapstein und R. Niedner, Chem. Ber. 113, 1962 (1980).
- 3 L. Steiling, R. Tacke und U. Wannagat, Justus Liebigs Ann. Chem. 1979, 1554.
- 4 R. Tacke, M. Strecker, W.S. Sheldrick, E. Heeg, B. Berndt und K.M. Knapstein, Z. Naturforsch. 34b, 1279 (1979).
- 5 R. Tacke, E. Zimonyi-Hegedüs, M. Strecker, E. Heeg, B. Berndt und R. Langner, Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 515 (1980).
- 6 R. Tacke, E. Zimonyi-Hegedüs und U. Wannagat, J. Organomet. Chem. 172, 21 (1979).
- 7 L. Steiling und U. Wannagat, Z. Naturforsch. 34b, 1413 (1979).
- 8 D. W. Adamson, J. Chem. Soc. 1949, S144.
- 9 N.V. Nederlandsche Combinatie voor Chemische Industrie (Erf.: A.J. Janssen und D.K. de Jongh), US-Pat. 2 881 165 (7.4.1959); C.A. 53, 15984h (1959).
- 10 D. MacKay, J. Pharm. Pharmacol. 30, 312 (1978).
- 11 R.J. Tallarida, A. Cowan und M.W. Adler, Life Sci. 25, 637 (1979).
- 12 O. Arunlakshana und H. O. Schild, Br. J. Pharmacol. 14, 48 (1959).
- 13 A.M. Lands, J. Pharmacol. Exp. Ther. 102, 219 (1951).
- 14 T.O. Soine in Ch.O. Wilson, O. Gisvold und R.F. Doerge (Ed.), Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry, 7. Aufl., S. 487 ff., J.B. Lippincott Company, Philadelphia-Toronto 1977.

- 15 G. Lambrecht, H. Linoh, U. Moser, E. Mutschler, M. Strecker und R. Tacke, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmakol. 319, Suppl. R59 (1982); auszugsweise vorgetragen auf der 23. Frühjahrstagung der Deutschen Pharmakologischen Gesellschaft, Mainz 1982.
- 16 R.B. Barlow, K.N. Burston and A. Vis, Br. J. Pharmacol. 68, 141P (1980).
- 17 G. Lambrecht, Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 185 (1982).
- 18 G. Lambrecht, U. Moser, E. Mutschler, M. Strecker und R. Tacke, unveröffentlichte Ergebnisse.
- 19 D. Reinhardt und U. Borchard, Klin. Wochenschr. 60, 983 (1982).
- 20 J.W. Curry, J. Am. Chem. Soc. 78, 1686 (1956).
- 21 W.D. Paton und M.A. Zar, J. Physiol. (London) 194, 13 (1968).
- 22 G. Kuschinsky, R. Lindmar und U. Wollert, Kurs der Allgemeinen Pharmakologie und Toxikologie, Wiss. Verlags-Gesellschaft, Stuttgart 1974.
- 23 J.M. Van Rossum, Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 143, 299 (1963).
- 24 L. Sachs, Statistische Auswertungsmethoden, Springer-Verlag, Berlin 1969.

[Ph 723]

Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 214–219 (1984)

Bequeme Darstellung von reinen N-Methylalkylaminen durch Zink/Salzsäure-Reduktion von 1,3,5-Tris(alkyl)-hexahydro-1,3,5-triazinen

Mohammed Al Shaik und Herbert Oelschläger*

Institut für Pharmazeutische Chemie der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt a.M.,
Georg-Voigt-Str. 14, 6000 Frankfurt a.M.
Eingegangen am 5. Januar 1983

N-Methyl-alkylamine können bequem und rasch über die 1,3,5-Tris(alkyl)-hexahydro-1,3,5-triazine durch Reduktion mit Zink/Salzsäure bei -5° im Zutropfverfahren gewonnen werden. Die Reinheit (GC) beträgt $\sim 95\%$.

Convenient Synthesis of Pure N-Methylalkanamines by Reduction with Zn/Hydrochloric Acid of 1,3,5-Trialkyl(hexahydro)1,3,5-triazines

N-Methylalkanamines are available by reduction of 1,3,5-trialkyl(hexahydro)-1,3,5-triazines with Zn/hydrochloric acid at -5° using a drop-in procedure. The purity (GLC) is in the range of 95%.

Wir haben vor kurzem mitgeteilt, daß sich das teure N-Methylisopropylamin leicht in größerer Menge über das aus Isopropylamin mit 35proz. Formaldehydlösung erhältliche 1,3,5-Tris(isopropyl)-hexahydro-1,3,5-triazin darstellen läßt, das bei -5° im Zutropfverfahren mit Zn/Salzsäure