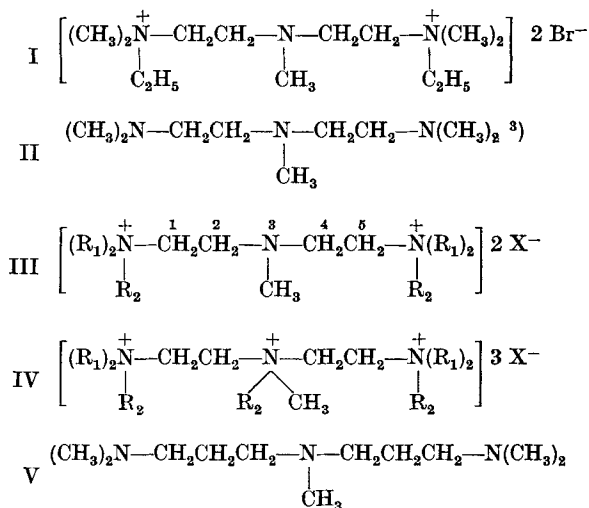


113. Über die stufenweise Quaternisierung von aliphatischen Polyaminen. Neue Verbindungen mit ganglienblockierender Wirkung

von A. Marxer und K. Miescher.

(21. III. 51.)

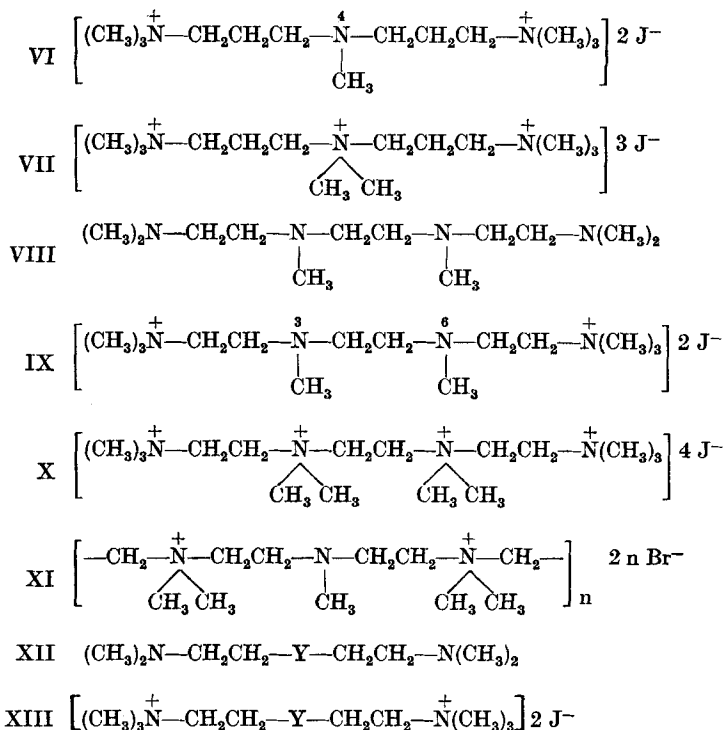
Die curareähnliche Wirkung mancher quaternärer Amine findet neuerdings erhöhtes Interesse. Im Rahmen einer grösseren Untersuchungsreihe stellten wir auch quaternäre Derivate von Di- und Trialkylen-polyaminen dar. Sie zeigten nach Untersuchungen von *Bein & Meier*¹⁾ in unserem biologischen Laboratorium im allgemeinen eine nur geringe Hemmung der neuromuskulären Übertragung, hingegen erwiesen sich einige als stark wirksame, ganglienblockierende Mittel. Eine besonders grosse therapeutische Breite bei relativ langdauernder Wirkung kommt dem N,N,N',N', 3-Pentamethyl-N,N'-diäthyl-3-aza-pentyl-1,5-diammonium-dibromid der Formel I zu. Es befindet sich als Präparat 9295 in eingehender klinischer Prüfung und soll demnächst unter dem geschützten Namen „Pendiomid“ zur praktischen Verwendung gelangen (vgl. *Bein & Meier*²⁾).



¹⁾ H. J. Bein & R. Meier, Exper. 6, 351 (1950).

²⁾ H. J. Bein & R. Meier, Schweiz. med. Wschr. (1951), im Druck.

³⁾ Bei den Polyaminen werden nachfolgend die Stickstoffatome nach ihrer Reihenfolge in der Kette mit N, N', N'' usw. angeführt. Bei ihren Quaternisierungsprodukten werden dagegen nur die endständigen Stickstoffatome mit N und N' bezeichnet, die mittelständigen aber mit der Kettennummer der „aza“ genannten Stickstoffatome.



Setzte man das N,N,N',N'',N''-Pentamethyl-diäthylentriamin (II) mit überschüssigen Methyl- und Äthylhalogeniden in Alkohol bei Zimmertemperatur und selbst in der Siedehitze um, so entstanden bloss diquaternäre Verbindungen, Salze des 3-Aza-pentylen-1,5-diammoniums (III) mit offenbar endständigen Ammoniumgruppen. Um triquaternäre Verbindungen, die 3-Azonium-pentylen-1,5-diammonium-Salze (IV), zu erzeugen, waren höhere Temperaturen (100–140°) und Arbeiten im geschlossenen Gefäss erforderlich. Sehr aktive, im Überschuss verwendete Alkylierungsmittel, wie Dimethylsulfat oder Benzylchlorid lieferten schon in siedendem Alkohol triquaternäre Verbindungen. Gleichwohl konnten auch hier bei Verwendung von nur zwei Mol Quaternisierungsmittel diquaternäre Derivate erhalten werden. Reine monoquaternäre Verbindungen zu gewinnen, erwies sich bisher als unmöglich; es wurde z. B. aus II mittels 1 Mol Äthyljodid bloss diquaternäres Salz isoliert, nebst einem Öl, das vielleicht aus einem Gemisch mono- und diquaternärer Verbindungen bestand. Die Tabellen 1 und 2 (siehe experimenteller Teil) geben einen Überblick über von uns gewonnene di- und triquaternäre Verbindungen, die sich vom Diäthylentriamin ableiten. Im Gegensatz zu den diquaternären Derivaten zeigten die triquaternären in wässriger Lösung eine stark saure Reaktion.

Das N,N,N',N'',N'''-Pentamethyl-dipropylentriamin (V), in dem die Stickstoffatome je durch drei Kohlenstoffatome voneinander getrennt sind, gab mit Methyljodid im Überschuss in alkoholischer Lösung schon bei 60° sofort eine triquaternäre Verbindung, das N,N,N,N',N',N', 4,4'-Octamethyl-4-azonium-heptylen-1,7-diammonium-trijodid (VII). Bei Anwendung von nur zwei Mol Alkylhalogenid konnten wir jedoch auch das diquaternäre N,N,N,N',N',N',4-Heptamethyl-4-aza-heptylen-1,7-diammonium-dijodid (VI) isolieren.

Schliesslich wurde auch das N,N,N',N'',N''',N''''-Hexamethyl-triäthylentetramin (VIII) der Quaternisierung unterworfen. Mit zwei Mol Methyljodid erhielten wir daraus in siedendem Alkohol eine diquaternäre Verbindung, wohl das N,N,N,N',N',N',3,6-Octamethyl-3,6-diaza-octylen-1,8-diammonium-dijodid (IX). Bei steigender Menge Methyljodid deutet der Jodgehalt des isolierten Produktes auf die Bildung von triquaternärem Salz hin. So ergab die Umsetzung mit 2,5 Mol Methyljodid ein Gemisch, das zu 50% aus diquaternärem und zu 50% aus triquaternärem Salz bestanden haben muss. Ein viertes Mol Alkylhalogenid konnte schliesslich in Analogie zu dem Verhalten des Diäthylentriamins nur beim Erwärmen im Rohr auf höhere Temperatur eingeführt werden. Das so erhaltene N,N,N,N',N',N',3,3,6,6-Decamethyl-3,6-di-azonium-octylen-1,8-diammonium-tetrajodid (X), eine hygroskopische, äusserst langsam kristallisierende Verbindung, zeigte in wässriger Lösung wiederum kongosaure Reaktion.

Beim Umsetzen von Pentamethyl-diäthylentriamin (II) mit Äthylenbromid kristallisierte schon bei gewöhnlicher Temperatur ein anscheinend einheitliches quaternäres Kondensationsprodukt XI von vermutlich ringförmiger Konstitution aus.

Wir ersetzten ferner in der diquaternären Verbindung III den mittleren Stickstoff durch Sauerstoff oder Schwefel. Den im ersten Fall als Ausgangsstoff benötigten Bis-dimethylaminoäthyl-äther (XII, Y = O) stellten wir aus Dichlordiäthyläther und Dimethylamin her, während wir im zweiten Fall vom Bis-aminoäthyl-sulfid ausgingen, das wir durch Einwirken von Schwefelwasserstoff auf Äthylenimin gewannen, eine Reaktion, die von *Gabriel & Eschenbach*¹⁾ entdeckt, aber nicht näher beschrieben worden ist. Die Methylierung führte zum Bis-dimethylaminoäthyl-sulfid (XII, Y = S). Die Quaternisierung der 2 Verbindungen (XII, Y = O und Y = S) ergab das N,N,N,N',N',N'-Hexamethyl-3-oxa-pentylen-1,5-diammonium-dijodid (XIII, Y = O) und das N,N,N,N',N',N'-Hexamethyl-3-thia-pentylen-1,5-diammonium-dijodid (XIII, Y = S) in guter Ausbeute.

Auf die gegenseitige Beeinflussung der funktionellen Gruppen in den tertiären und quaternären Polyaminen, die besonders auch bei der

¹⁾ *F. Gabriel & G. Eschenbach*, B. **30**, 2497 (1897); vgl. auch *H. Bestian*, A. **566**, 224 (1950).

Bestimmung der Dissoziationskonstanten zum Ausdruck kommt, werden wir in einer folgenden Mitteilung gemeinsam mit *R. Rometsch* noch eingehender zurückkommen.

Die eingangs erwähnte ganglienblockierende Wirkung blieb im wesentlichen auf di- und triquaternäre Diäthylentriamine vom Typus II und III mit niedrigen Alkylsubstituenten am Stickstoff beschränkt. Schon das Pentamethyl-dibutyl-3-aza-pentyl-1,5-diammonium-dibromid (II, $R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = n\text{-C}_4\text{H}_9$) war wirkungslos. Eine Verlängerung der beiden Kohlenstoffketten, wie sie in den Derivaten des Dipropylentriamins IV und V vorliegt, führt zu ganz unwirksamen Verbindungen. In der Reihe des Triäthylentetramins erwies sich die diquaternäre Verbindung VII von nur untergeordneter Wirkung, die tetraquaternäre (VIII) aber als völlig wirkungslos als ganglienblockierendes Mittel. Auch das vermutlich ringförmige Derivat XI blieb ohne wesentliche Wirkung.

Experimenteller Teil¹⁾.

A. Ausgangsstoffe.

N, N, N', N'', N'''-Pentamethyl-diäthylentriamin (II). 103 g (1 Mol) Diäthylentriamin in 100 cm³ Wasser wurden mit 7,5 Mol 40-proz. Formaldehyd-Lösung und 15 Mol 85-proz. Ameisensäure durch Erhitzen im Ölbad von 120° methyliert. Nach Verdampfen des Alkylierungsmittels im Vakuum wurde mit 10-n. Natronlauge die Base abgeschieden, gründlich über Kaliumhydroxyd getrocknet und destilliert. Sdp. 85–86°/12 mm. Hygroskopisches, gegen CO₂ empfindliches Öl.

$\text{C}_9\text{H}_{23}\text{N}_3$ Ber. C 62,37 H 13,38% Gef. C 62,41 H 13,35%

Es sei auf einen Unfall hingewiesen, der sich ereignete, als bei einem Versuch über KOH-Pillen destilliert wurde. Dabei trat gegen Ende der Destillation starkes Schäumen ein. Beim Öffnen des Kolbens detonierte, offenbar infolge von Luftzutritt, der Inhalt, während Destillationen ohne Zugabe von KOH jeweils normal verliefen.

Sym. N'-Methyl-dipropylentriamin, nach P. B.-Bericht (*I. G. Farbenindustrie*)²⁾. Sdp. 104–105,5°/11 mm.

N, N, N', N'', N'''-Pentamethyl-dipropylentriamin (V), aus vorstehender Verbindung durch Methylierung nach oben beschriebener Methode dargestellt. Sdp. 100–102°/11 mm.

$\text{C}_{11}\text{H}_{27}\text{N}_3$ Ber. C 65,61 H 13,52% Gef. C 65,75 H 13,69%

N, N, N', N'', N''', N''''-Hexamethyl-triäthylentetramin (VIII) durch Methylierung von Triäthylentetramin erhalten. Sdp. 130°/11 mm.

$\text{C}_{12}\text{H}_{30}\text{N}_4$ Ber. C 62,55 H 13,13 N 24,32%
Gef. „ 62,69 „ 12,96 „ 24,04%

Sym.-N, N, N'', N'''-Tetraäthyl-diäthylentriamin, gewonnen aus Bis-chlor-äthylamin-hydrochlorid in der 3fachen Menge Alkohol, 2% Natriumjodid und überschüssigem (6,5 Mol) Diäthylamin unter Druck bei 100°. Sdp. 117–119°/12 mm.

$\text{C}_{12}\text{H}_{28}\text{N}_3$ Ber. C 66,91 H 13,57 N 19,51%
Gef. „ 66,71 „ 13,62 „ 19,67%

¹⁾ Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. Bei den Analysen wurde Halogen ionogen bestimmt.

²⁾ *I. G. Farbenindustrie*, P. B.-Report Nr. 74102, S. 12.

Sym.-N'-Methyl-N, N, N'', N''-tetraäthyl-diäthylentriamin, aus vorstehender Verbindung durch Methylierung wie oben dargestellt. Sdp. 116°/10 mm.

$C_{13}H_{31}N_3$ Ber. C 68,06 H 13,62 N 18,32%
Gef. „ 68,06 „ 13,45 „ 18,09%

Bis-dimethylaminoäthyl-äther (XII, Y = O), aus Dichlordiäthyläther mit überschüssigem Dimethylamin in Alkohol bei 110—120° im Autoklaven. (Schlechte Ausbeute). Sdp. 70°/11 mm.

$C_8H_{20}ON_2$ (160,26) Ber. Äq.-Gew. 80,13 Titration (Methylrot) Gef. Äq.-Gew. 83,6

Bis-aminoäthyl-sulfid. Das Pikrat der Verbindung ist von *Gabriel & Eschenbach*¹⁾ beschrieben worden. 86 g (2 Mol) Äthylenimin wurden in 250 cm³ Methylalkohol gelöst und unter Kühlung bei einer Innentemperatur von 17—20° 34 g (1 Mol) Schwefelwasserstoff eingeleitet. Dann liess man 30 Minuten in einem Wasserbad von 40° stehen, versetzte unter Kühlung mit Salzsäure 1:1 bis zur kongosauren Reaktion und verdampfte im Vakuum zur Trockne. Aus dem Rückstand gewann man mit 10-n. Lauge ein Öl, das mit KOH-Pillen getrocknet und in viel Äther aufgenommen wurde. Sdp. 112—116°/12 mm (54 g).

$C_4H_{12}N_2S$ (120,22) Ber. Äq.-Gew. 60,11 Titration (Methylrot) Gef. Äq.-Gew. 60,75

Bis-(dimethylamino-äthyl)-sulfid (XII, Y = S), aus vorstehender Verbindung durch Methylierung nach oben beschriebener Methode gewonnen, Sdp. 100—101,5°/12 mm.

$C_8H_{20}N_2S$ Ber. C 54,49 H 11,43% Gef. C 54,78 H 11,32%

B. Quaternisierungen.

1. Diquaternäre Verbindungen des Diäthylentriamins (Tab. 1).

N, N, N', N', 3-Pentamethyl-N, N'-diäthyl-3-aza-pentylen-1,5-diammonium-dibromid (I). Zu 34,66 g (0,2 Mol) Pentamethyl-diäthylentriamin in 150 cm³ abs. Alkohol wurden 47,9 g (0,44 Mol) Äthylbromid in 50 cm³ absolutem Alkohol bei Zimmertemperatur zugeotropft. Anschliessend wurde 4 Stunden in einem Bade von 80—90° gerührt. Durch Verdampfen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck erhielt man Kristalle, die in heissem Alkohol gelöst und durch sukzessive Zugabe von Essigester (total 300 cm³) von neuem zur Kristallisation gebracht wurden. Prismen oder Rhomboeder vom Smp. 212—215°. (Analyse siehe Tabelle 1).

Die übrigen in Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen wurden nach der gleichen Methode mit 0,4 bis 0,44 Mol Alkylhalogenid oder Dimethylsulfat auf 0,2 Mol Pentaalkyl-diäthylentriamin hergestellt. Im Falle stark exothermer Reaktion wurde gekühlt. Die Jodide fielen meist kristallin aus der alkoholischen Lösung an; zur Gewinnung der andern Salze musste wie oben beschrieben verfahren werden. Das erwähnte Methosulfat war so zerfliesslich, dass keine Analyse ausgeführt werden konnte.

Quaternisierung von N, N, N', N'', N''-Pentamethyl-diäthylentriamin mit Äthylenbromid zur Verbindung (XI). Darstellung wie oben, jedoch mit 0,2 Mol Äthylenbromid. Nadelchen vom Zersetzungspunkt 291°.

$[C_{11}H_{27}N_3Br_2]_n$ Ber. C 36,58 H 7,54 N 11,64%
Gef. „ 36,59 „ 7,31 „ 11,32%

2. Triquaternäre Verbindungen des Diäthylentriamins.

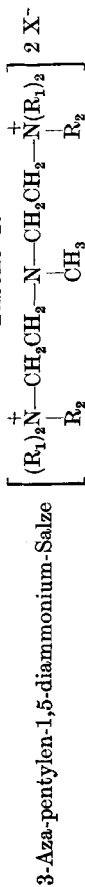
Die in Tabelle 2 aufgeführten Verbindungen liessen sich wie folgt gewinnen:

N, N, N, N', N', N', 3,3-Octamethyl-3-azonium-pentylen-1,5-diammonium-trijodid (IV, $R_1 = R_2 = CH_3$), durch Umsetzen von Pentamethyl-diäthylentriamin mit 4 Mol Methyljodid in Alkohol im Rohr bei 140°.

N, N, N, N', N', N', 3-Heptaäthyl-3-methyl-3-azonium-pentylen-1,5-diammonium-tribromid (IV, $R_1 = R_2 = C_2H_5$), durch Umsetzen von Methyl-tetraäthyl-diäthylentriamin mit 3 Mol Äthylbromid in Alkohol im Rohr bei 105°.

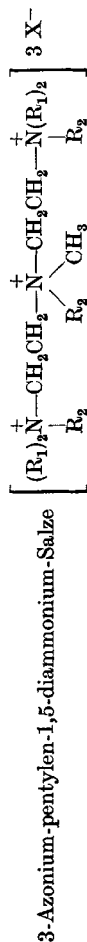
¹⁾ Loc. cit.

Tabelle 1.



R ₁	R ₂	X	Smp.	Bruttoformel	Analysenresultate										Umkristallisiert aus:
					Ber.					Gef.					
					C	H	N	X		C	H	N	X		
CH ₃	CH ₃	J	227–229°	C ₁₁ H ₂₈ N ₃ J ₂	28,89	6,39		55,52		28,72	6,24		55,72		verd. Alkohol + abs. Alkohol
CH ₃	CH ₃	Br	233–235°	C ₁₁ H ₂₈ N ₃ Br ₂	36,37	8,05		44,01		36,33	7,77		43,98		verd. Alkohol + Essigester
CH ₃	CH ₃	OSO ₃ CH ₃	84–87°	C ₁₃ H ₃₅ O ₃ N ₃ S ₂											Alkohol-Essigester (hygr.)
CH ₃	C ₂ H ₅	J	207–210°	C ₁₃ H ₃₃ N ₃ J ₂	32,24	6,66	8,68			31,99	6,47	8,40			verd. Alkohol + Aceton
CH ₃	C ₂ H ₅	Br	212–215°	C ₁₃ H ₃₃ N ₃ Br ₂	39,91	8,50	10,74	40,85		39,69	8,52	10,51			Alkohol + Essigester
CH ₃	C ₂ H ₅	Cl	236°	C ₁₃ H ₃₂ N ₃ Cl ₂				23,46							Alkohol + Essigester (hygrosk.)
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Br	190–194°	C ₁₇ H ₄₁ N ₃ Br ₂				35,73							Alkohol + Aceton (hygroskop.)
CH ₃	–CH ₂ –CH=CH ₂	Br	176–179°	C ₁₅ H ₃₃ N ₃ Br ₂	43,38	8,01	10,12	38,49		43,42	8,35	9,87			Alkohol + Äther (hygroskop.)
CH ₃	C ₄ H ₉	Br	162–166°	C ₁₇ H ₄₁ N ₃ Br ₂				35,73							Alkohol + Essigester (hygrosk.)

Tabelle 2.



R ₁	R ₂	X	Smp.	Bruttoformel	Analysenresultate										Umkristallisiert bzw. umgefällt aus:
					Ber.					Gef.					
					C	H	N	X		C	H	N	X		
CH ₃	CH ₃	J	168-170°	C ₁₂ H ₃₂ N ₃ J ₃	24,05	5,38	7,01	63,55		23,84	5,72	7,12	63,46	Wasser + Alkohol	
CH ₃	C ₂ H ₅	Br	Öl	C ₁₉ H ₄₆ N ₃ Br ₃			7,55	43,09				7,64	44,13	Alkohol + Äther (hygroskopisch)	
CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	Cl	grobe, zerfließliche Kristalle	C ₃₀ H ₄₄ N ₃ Cl ₃			7,60	19,23				8,00	19,21	Alkohol + Äther (hygroskopisch)	

N,N,N',N',3-Pentamethyl-N,N',3-tribenzyl-3-azonium-pentylen-1,5-diammonium-trichlorid (IV, $R_1 = CH_3$, $R_2 = CH_2C_6H_5$), durch Umsetzung von Pentamethyl-diäthylentriamin mit 4 Mol Benzylchlorid, jedoch in siedendem Alkohol unter Rückfluss.

3. Versuch zur Herstellung einer monoquaternären Verbindung.

34,66 g (0,2 Mol) Pentamethyl-diäthylentriamin in 150 cm³ absolutem Alkohol wurden tropfenweise mit 31,20 g (0,2 Mol) Methyl-jodid in 50 cm³ abs. Alkohol versetzt. Nach längerem Rühren bei Zimmertemperatur wurde im Bad von 90° kurze Zeit erwärmt. Man saugte die ausgeschiedenen Kristalle ab und kristallisierte aus verdünntem Alkohol + Aceton um.

Nach Schmelzpunkt, Mischschmelzpunkt und Analyse handelte es sich um das diquaternäre Jodid III ($R_1 = CH_3$, $R_2 = C_2H_5$, $X = J$), vgl. Tabelle 1.

$C_{11}H_{28}N_3J$	Ber. C 40,12	H 8,57	N 12,76%
$C_{13}H_{33}N_3J_2$	Ber. „ 32,17	„ 6,85	„ 8,66%
	Gef. „ 32,46	„ 7,03	„ 8,67%

Die Mutterlauge ergab, mit Äther versetzt, ein Öl, dessen Jodgehalt zwischen der mono- und der diquaternären Verbindung lag.

4. Quaternäre Salze höherer Alkylenpolyamine.

N, N, N, N', N', N'-4-Heptamethyl-4-aza-heptylen-1,7-diammonium-dijodid (VI). Zu 30,19 g (0,15 Mol) Pentamethyl-dipropylentriamin in 120 cm³ absolutem Alkohol wurden bei 25° 44,0 g (0,31 Mol) Methyljodid in 50 cm³ absolutem Alkohol zugetropft. Nach 4stündigem Erhitzen im Bad von 90° wurde gekühlt, abgesaugt, in 80-proz. Alkohol gelöst und mit Essigester zur Kristallisation gebracht. Feine Kristallaggregate vom Smp. 262—264°.

$C_{13}H_{33}N_3J_2$	Ber. C 32,17	H 6,85	J 52,31%
	Gef. „ 32,00	„ 6,71	„ 52,80%

N, N, N, N', N', N'-4,4-Octamethyl-4-azonium-heptylen-1,7-diammonium-trijodid (VII), wie oben, jedoch mit 85,1 g (0,6 Mol) Methyljodid bei 60°. Prismenförmige Kristallaggregate vom Smp. 279—281°.

$C_{14}H_{36}N_3J_3$	Ber. C 26,81	H 5,79	J 60,71%
	Gef. „ 26,74	„ 5,75	„ 60,77%

N, N, N, N', N', N', 3,6-Octamethyl-3,6-di-aza-octylen-1,8-diammonium-dijodid (IX). 46,08 g (0,2 Mol) Hexamethyl-triäthylentetramin in 150 cm³ absolutem Alkohol wurden mit 56,78 g (0,4 Mol) Methyljodid in 50 cm³ Alkohol nach der vorstehend beschriebenen Methode behandelt und aufgearbeitet. Aus verdünntem Alkohol und Essigester Blättchen vom Smp. 222—224°.

$C_{14}H_{36}N_4J_2$	Ber. C 32,69	H 7,06	N 10,89	J 49,36%
$C_{15}H_{39}N_4J_3$	Ber. „ 27,45	„ 5,99	„ 8,54	„ 58,02%
	Gef. „ 31,68	„ 6,59	„ 10,26	„ 49,62%

Die Analyse zeigte, dass der Substanz noch wenig Trijodid beigemischt war. Wurden im eben beschriebenen Ansatz 0,5 Mol Methyljodid angewandt, so erhielten wir in beinahe quantitativer Ausbeute ein Kristallisat, dessen Jodgehalt von 53,48% bereits 50% Trijodid entsprach.

N, N, N, N', N', N', 3,3,6,6-Decamethyl-3,6-di-azonium-octylen-1,8-diammonium-tetrajodid (X), wie die vorstehende Verbindung, aber mit überschüssigem Methyljodid (1 Mol) in Alkohol im Rohr bei 140° gewonnen. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels hinterblieb ein zähes Öl, das in Wasser gelöst, filtriert, durch Verdampfen im Vakuum von neuem isoliert und aus Alkohol-Essigester umgefällt wurde. Es kristallisierte sehr langsam und erwies sich als äusserst hygroskopisch.

$C_{16}H_{42}N_4J_4$	Ber. C 24,07	H 5,31	J 63,60%
	Gef. „ 23,98	„ 5,45	„ 63,56%

5. Sauerstoff- und Schwefelverbindungen (XIII, Y = O, bzw. Y = S).

N, N, N, N', N', N'-Hexamethyl-3-oxa-pentälen-1,5-diammonium-dijodid (XIII, Y = O). 31,88 g (0,2 Mol) Bis-dimethylaminoäthyl-äther wurden nach der unter B. 1 beschriebenen Methode quaternisiert. Weisses Kristallpulver vom Smp. über 300°.

$C_{10}H_{26}ON_2J_2$	Ber. C 27,04	H 5,90	J 57,15%
	Gef. „ 27,29	„ 5,67	„ 57,57%

N, N, N, N', N', N'-Hexamethyl-3-thia-pentälen-1,5-diammonium-dijodid (XIII, Y = S). 35,26 g (0,2 Mol) Bis-dimethylaminoäthyl-sulfid wurden nach der unter B. 1 beschriebenen Methode mit 62,46 g (0,44 Mol) Methyljodid behandelt und aufgearbeitet. Prismen vom Zersetzungspunkt 288–289°.

$C_{10}H_{26}N_2SJ_2$	Ber. C 26,10	H 5,69	J 55,16%
	Gef. „ 26,13	„ 5,89	„ 54,84%

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Herrn Dr. *Gysel* durchgeführt.

Zusammenfassung.

Es wird die Quaternisierung von Alkylderivaten des Diäthylentriamins, des Dipropylentriamins, sowie des Triäthylentetramins beschrieben. Sie lässt sich stufenweise vornehmen, wobei offenbar zuerst die endständigen Aminogruppen angegriffen werden. Zum Vergleich haben wir auch Sauerstoff- und Schwefelverbindungen hergestellt, in denen die Heteroatome sich an der Stelle des mittleren Stickstoffs im Diäthylentriamin befinden.

Besonders die am Stickstoff mit niederen Alkylgruppen substituierten di- und triquaternären Derivate des Diäthylentriamins zeigen eine ausgesprochene ganglienblockierende Wirkung.

Forschungslaboratorien der *CIBA-Aktiengesellschaft*, Basel,
Pharmazeutische Abteilung.

114. Die Phosphorylierung der Fructose in der Leber.

II. Mitteilung¹⁾

von F. Leuthardt und E. Testa.

(21. III. 51.)

Wir haben vor kurzem über die Isolierung einer Proteinfraction aus der Rattenleber berichtet, die in Anwesenheit von Mg^{++} -Ionen einen Phosphorsäurerest vom A.T.P. (Adenosintriphosphat) auf die Fructose zu übertragen vermag. Durch das in der Proteinfraction vorhandene Enzym werden auch die anderen Ketohexosen, L-Sorbose

¹⁾ F. Leuthardt & E. Testa, *Helv.* **33**, 1919 (1950).