

	Reakt.- zeit Std.	Ausb. %	Schmp. ^o	Formel (Mol.-M.)	Analyse		
					Ber. Gef.	C H N	
2a	26	98,0	*)	C ₁₃ H ₁₈ N ₄ O (246,31)	63,39 63,10	7,37 7,43	22,75 22,79
2b	20	94,0	101–103 (Methanol)	C ₁₄ H ₁₈ N ₄ O (258,32)	65,09 65,26	7,02 6,95	21,69 21,89
2c	20	63,0	135–138 (Methanol)	C ₁₆ H ₂₂ N ₄ O (286,37)	67,10 66,94	7,74 7,84	19,57 19,43
2d	20	62,5	126–127 (Methanol)	C ₁₃ H ₁₆ N ₄ O (260,30)	59,99 59,96	6,20 6,05	21,52 21,54
2e	20	47,0	184–188**) (Äthanol)	C ₂₂ H ₂₇ N ₅ O ₉ (505,48)	52,28 52,27	5,38 5,32	13,85 13,62

*) Sdp. d. Base 135–137° bei 0,01 Torr; **) Dimaleinat

(Eingegangen am 4. April 1977).

Anschrift: Prof. Dr. F. Sauter, Getreidemarkt 9, Institut für Organische Chemie der T. U.
A–1060 Wien, Österreich.

[KPh 105]

Walter Schunack und Volker Stoeck⁺

Histaminanaloga, 15. Mitt.¹⁾

N⁷, N^α-Dimethylhistamin²⁾

Von den beiden Stoffwechselwegen der Histamininaktivierung kommt der Methylierung durch Histaminmethyltransferase beim Menschen vorrangige Bedeutung zu³⁾. Dagegen konnte die Diaminoxidase, die die oxidative Desaminierung des Histamins bewirkt, in der menschlichen Magenschleimhaut nicht nachgewiesen werden⁴⁾.

⁺ Herrn Prof. Dr. Hans Rochelmeyer zum 70. Geburtstag gewidmet.

1 14. Mitt.: E. Lebenstedt und W. Schunack, Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 455 (1977).

2 Zur Terminologie: J. W. Black und C. R. Ganellin, Experientia 30, 111 (1974).

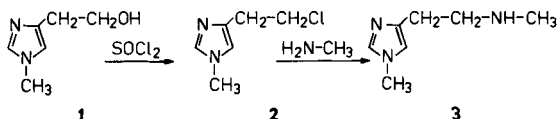
3 R. W. Schayer, Physiol. Rev. 33, 116 (1959).

4 J. Kusche, W. Lorenz, H. Hahn und E. Werle, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 264, 265 (1969).

Die Histaminmethyltransferase besitzt eine sehr hohe Substratspezifität für Histamin. Bei dem entstehenden Produkt handelt es sich um N^T -Methylhistamin (1-Methyl-4-(2-aminoäthyl)-imidazol), während das entsprechende 1,5-Isomer nicht nachgewiesen werden kann⁵⁻⁷. Da die histaminartige Wirkung des N^T -Methylhistamins gering ist⁸, spielt die Histaminmethyltransferase für die Inaktivierung des Histamins eine Schlüsselrolle.

Barth et al.⁹) konnten nun vor einiger Zeit N^α -Methylhistamin als zweites natürliches Akzeptorsubstrat einer Histaminmethyltransferase aus Schweineantrum mucosa nachweisen. Als mögliches Produkt sollte N^T , N^α -Dimethylhistamin (1-Methyl-4-(2-methylaminoäthyl)-imidazol) (3) auftreten, das bisher nicht beschrieben ist.

Nachdem wir kürzlich zeigen konnten¹⁰), daß N-substituierte 4-Imidazoläthanol durch modifizierte *Weidenhagen*-Synthese gut zugänglich sind, stand für die Darstellung von 3 mit 4-(2-Hydroxyäthyl)-1-methyl-imidazol (1) eine geeignete Ausgangsverbindung zur Verfügung, deren Substitutionstyp durch ¹³C-NMR-Spektroskopie gesichert ist^{11,12}). Nach Reaktion von 1 mit Thionylchlorid wurde das erhaltene 1-Methyl-4-(2-chloräthyl)-imidazol (2) mit 40 proz. wäßr. Methylaminlösung bei 135° im Autoklaven umgesetzt und 3 über das Pikrat isoliert.



Für den Nachweis von 3 nach Umsetzung von N^α -Methylhistamin mittels Histaminmethyltransferase ist ein chromatographisches Verfahren erforderlich, das sowohl eine eindeutige Differenzierung zwischen Substrat und Produkt erlaubt als auch von störendem Histamin und dessen Produkt N^T -Methylhistamin trennt. Der Nachweis der Histaminderivate gelingt eindeutig mit Hilfe der zweidimensionalen Dünnschichtchromatographie.

Die Untersuchung von 3 am Meerschweinchenileum ergab eine schwache H_1 -agonistische Aktivität ($\alpha = 0,85$; $pD_2 = 4,6$), die mit Diphenhydramin gut hemmbar ist.

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie für die Bereitstellung von Forschungsmitteln, Frau Edda Steeg sei für experimentelle Mitarbeit herzlich gedankt.

5 D. D. Brown, J. Axelrod und R. Tomchick, *Nature (London)* **183**, 680 (1959).

6 D. D. Brown, R. Tomchick und J. Axelrod, *J. Biol. Chem.* **234**, 2948 (1959).

7 H. Barth, Dissertation München 1974, S. 33.

8 H. M. Lee und R. G. Jones, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **95**, 71 (1949).

9 H. Barth, W. Lorenz und I. Niemeyer, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* **354**, 1021 (1973).

10 V. Stoeck und W. Schunack, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **306**, 892 (1975).

11 H. J. Sattler, V. Stoeck und W. Schunack, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **308**, 795 (1975).

12 V. Stoeck, Dissertation Mainz 1976, S. 75.

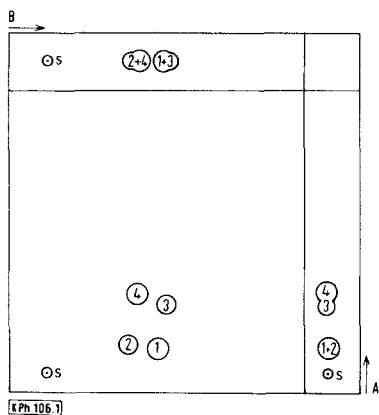


Abb. 1: Zweidimensionales DC

1 = Histamin; 2 = N^α-Methylhistamin3 = N^γ-Methylhistamin; 4 = N^γ, N^α-Dimethylhistamin

S = Startpunkt; A = 1. Laufrichtung; B = 2. Laufrichtung

Experimenteller Teil

Apparatives vergl. ¹⁾

Zweidimensionale DC-Trennung:

Sorbens: DC-Plastikfolien Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck).

Aufzutragende Substanzmenge: Je 1–10 µg.

Laufmittel: 1. Chloroform/Methanol (80 + 20) in Ammoniakatmosphäre

2. Methanol/Wasser/25 proz. Ammoniak (6 + 1 + 1)

Detektion: 0,5 proz. wäbr. Echtblausalz B-Lösung. DC-Platte anschließend kurz in Kammer mit Ammoniakatmosphäre einhalten. Histamin und N^α-Methylhistamin färben sich ocker, die am Imidazolring methylierten Histamine gelb.

Bei der zweidimensionalen DC muß die Platte nach Auftrennung im 1. Laufmittel zunächst an der Luft und anschließend 15 min bei 70° getrocknet werden. Sodann wird mit dem 2. Laufmittel in der 2. Laufrichtung (Drehung der DC-Platte um 90°) chromatographiert.

1-Methyl-4-(2-methylaminoäthyl)-imidazol (3)

1 g (8 mmol) 1¹⁰⁾ wurden langsam in 10 ml Thionylchlorid eingetragen und 2 h bei RT belassen. Anschließend wurde nach Zugabe einiger Tropfen Wasser zur Trockne destilliert. 2 · HCl kristallisierte beim Erkalten zum Teil aus. Nach Digerieren mit wasserfr. Aceton wurden 0,94 g (65 % d. Th.) 2 · HCl erhalten.

0,9 g (5 mmol) des rohen 2 · HCl wurden mit 100 ml 40 proz. Methylamin 4 h bei 135° im Autoklaven erhitzt. Einengen zur Trockne, Ansäuern mit verd. HCl, erneutes Einengen zur Trockne und Pikratfällung mit wäbr. Pikrinsäurelösung. Schmp. 3 · 2 Pikrinsäure 188° (Wasser). Zersetzung des Pikrats mit HCl/Äther. Schmp. 3 · 2 HCl 141–142° (Äthanol/Äther); Ausb.: 42 % d. Th.; C₇H₁₃N₃ · 2 C₆H₃N₃O₇ (597,4) Ber.: C 38,20 H 3,21 N 21,10; Gef.: C 38,52 H 3,41 N 20,83.

(Eingegangen am 12. April 1977)

Anschrift: Prof. Dr. W. Schunack, Fachbereich Pharmazie der Universität, Saarstr. 21, 6500 Mainz 1.

[KPh 106]