

sprayed on the paper to detect the quaternary alkaloids. The base was crystallized from alcohol, but could not be filtered as it deliquesced as soon as it came in contact with air, due to its highly hygroscopic nature. The picrate of the base was prepared from an alcoholic solution of the base and alcoholic picric acid. The picrate melted at 242–244 °C and there was no depression in melting point when mixed with the picrate prepared from an authentic sample of choline chloride.

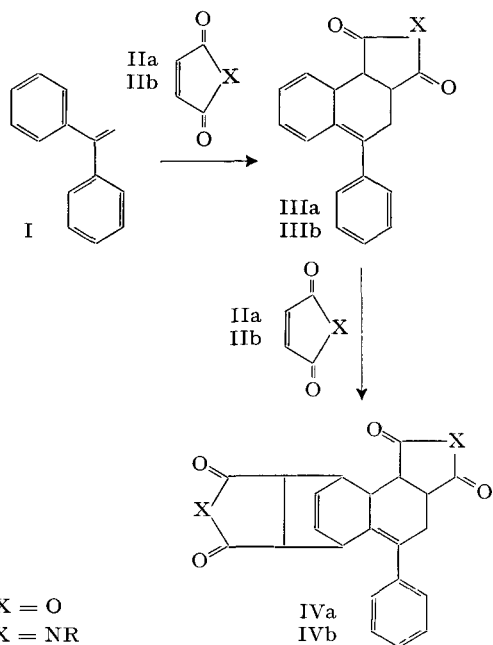
Zusammenfassung. Nachweis des Cholinchlorid als Substanz, welche für die cholinergische Wirkung wässriger Extrakte der Blätter von *Alangium lamarckii* verantwortlich ist.

B. DASGUPTA

Department of Medicinal Chemistry, Research and Post Graduate Institute of Indian Medicine, Banaras Hindu University, Varanasi (India), November 2, 1965.

Heilmittelchemische Studien mit Dien-Additionsprodukten V¹: Über die coronar-dilatierenden Eigenschaften einer neuen Klasse von Aminen

Maleinsäureanhydrid (IIa) reagiert mit asymmetrischem Diphenyläthylen (I)² und dessen Kern-Substitutionsprodukten³ in unerwarteter Weise, indem in erster Stufe eine *Dien-Addition unter Mitwirkung einer Doppelbindung des aromatischen Kernes* erfolgt; das nicht isolierbare Zwischenprodukt IIIa lagert dann in normaler Weise ein zweites Molekül IIa, unter Bildung von IVa an:

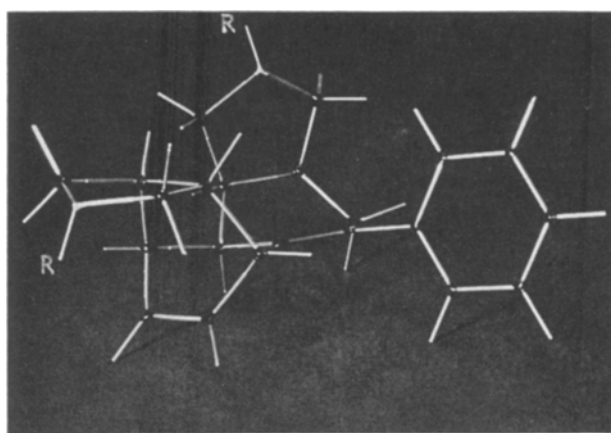
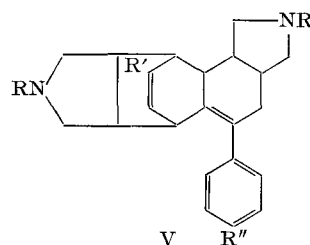


Ein ähnlicher Reaktionstypus tritt auch bei der Umsetzung von Styrol und verwandten Substanzen mit Dienophilen in Erscheinung⁴. In anderen Fällen findet die Umsetzung nach der ersten Stufe (1:1-Addition) ihren Stillstand und das Produkt vom Typus III stabilisiert sich unter Verschiebung einer Doppelbindung und Aromatisierung, z. B. bei der Dimerisation des Atropanitrils⁵ oder des Apotatropins zum Belladonin⁶ bei den Additionen von Dienophilen an Vinyl-substituierte aromatische und heterozyklische Verbindungen oder an Methylenanthrone und Methylenfluorene⁷.

Wir haben bei der oben angeschriebenen Reaktion das Maleinsäureanhydrid durch N-Alkylmaleinimide (IIb) ersetzt, wobei die Imide der Struktur IVb entstehen sollten. Tatsächlich wurden in den untersuchten Fällen 2 Mole der Imide IIb an ein Mol eines asymmetrischen Diphenyläthylens addiert⁸.

Die Strukturformel IV enthält 7 asymmetrische C-Atome, so dass Stereoisomere zu erwarten sind. Meistens konnten wir neben dem Hauptprodukt noch eine damit isomere Verbindung isolieren.

Die erhaltenen Imide und ihre Kernsubstitutionsprodukte liessen sich mit Lithiumaluminiumhydrid zu den Aminen der mutmasslichen Struktur V reduzieren. Den räumlichen Aufbau derartiger Moleküle bringt das Dreidring-Modell (Figur) zum Ausdruck.



Von einem dieser Amine, nämlich dem vom asymmetrischen *p,p'*-Dichlordiphenyläthylen abgeleiteten, mit R = Butyl (D 1026 der Tabelle) wurde ein Kernresonanz-Spektrum aufgenommen; dieses steht mit der angenommenen Strukturformel im Einklang⁹.

Die Mehrzahl der erhaltenen Amine zeigt am isolierten, nach Langendorff präparierten Meerschweinchenherzen

Substanz- bezeichnung	Strukturformel V			Schmelzpunkt des Dihydrochlorids	Coronardilatierende Wirkung am Langendorff-Herzen ^a		Spasmolytische Wir- kung am isolierten Meerschweinchen- ileum, BaCl ₂ -Spasmus
	R	R'	R''		ohne Blut	mit Blut	
Papaverin					1	0,9	1
Ba661	<i>n</i> -C ₄ H ₉	H	H	247–248 °C	0,3	0,3	–
D1039	<i>n</i> -C ₄ H ₉	CH ₃ O	CH ₃ O	ca. 140 °C	1,1	–	1,1
D1040	<i>n</i> -C ₄ H ₉	<i>n</i> -C ₄ H ₉ O	<i>n</i> -C ₄ H ₉ O	155–160 °C	6,8	1,3	2,2
D1031	<i>n</i> -C ₄ H ₉	H	Cl	165–170 °C	0,6	0,9	2,1
D1033	<i>n</i> -C ₄ H ₉	H	Br	130–140 °C	0,6	1,0	2,4
D1058	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	Cl	Cl	153–156 °C ^b	0	–	–
D1026	<i>n</i> -C ₄ H ₉	Cl	Cl	161–165 °C	2,3	2,3	2,6
D1044	<i>n</i> -C ₃ H ₇	Cl	Cl	110–120 °C	1,7	1,5	6,1
D1043	C ₆ H ₅	Cl	Cl	190–195 °C	2,2	2,0	5,7
D1037	C ₆ H ₅	Cl	Cl	163–167 °C ^c	–	–	–

^a Der Coronardurchfluss wurde mit Hilfe eines elektrischen Tropfenzählers und eines Totalisators registriert. Für die Auswertung wurden die so gewonnenen Kurven planimetriert; das bedeutet, dass Wirkungsintensität und Wirkungsdauer gemeinsam erfasst sind. ^b Gibt kolloidal trübe, wässrige Lösung. ^c In H₂O unlöslich.

eine coronarerweiternde Wirkung, die zum Teil vielfach stärker als die von Papaverin ist (vgl. Tabelle). Sie bleibt auch dann erhalten, wenn statt der üblicherweise zur Perfusion verwendeten Locke-Lösung eine 3%ige Suspension von Rindererythrocyten in Locke-Lösung benutzt wird; die dabei erhaltenen, auf die Papaverinwirkung bezogenen Zahlen sind aber geringer als die entsprechenden Spasmolysewerte am BaCl₂-Spasmus des isolierten Meerschweinchen-Ileums. Bei dem bekannten Coronardilatans Persantin® (Dipyridamol) liegen die Verhältnisse umgekehrt¹⁰.

Die am Langendorff-Herzen als am wirksamsten erkannten Verbindungen D 1026 und D 1043 prüften wir auch am Ganztier. Mit Hilfe der Blasenstromuhr (bubble flow-meter) wurde am barbituratnarkotisierten Hund bei eröffnetem Thorax die Veränderung des Blutflusses im Ramus descendens der linken Coronararterie gemessen. Die Methode entspricht weitgehend der von ECKENHOFF, HAFKENSCHIEL und LANDMESSER¹¹. Die beiden Präparate wurden sowohl in den Zuführungsschlauch der in die Coronararterie eingebundenen Kanüle injiziert – was einer intraarteriellen Injektion entspricht – als auch intravenös. Dabei zeigte sich, dass nach intraarterieller Injektion die Intensität der Coronardilatation von D 1026 und D 1043 verglichen mit Papaverin 3–4mal schwächer und die Wirkungsdauer 5–10mal kürzer war, als man nach den am Langendorff-Herzen gewonnenen Ergebnissen erwarten durfte. Bei i.v.-Injektion beeinflussten Dosen von 0,1 bis 1 mg/kg das Coronarstromvolumen nicht. Höhere Dosen (2 und 3 mg/kg) verursachten Blutdrucksenkungen bis um 45 mm Hg, die teilweise zu druckpassiver Minderdurchblutung der Coronararterien führten.

Die Befunde zeigen wieder einmal, dass am isolierten Herzen gut wirksame Substanzen am Ganztier versagen können. Umgekehrt gibt es, wenn auch in geringer Anzahl, Substanzen, die am Langendorff-Herzen praktisch unwirksam sind, am Ganztier aber langanhaltende Coronarerweiterung hervorrufen, wofür das 3-(β-Diäthylamino-äthyl)-4-methyl-7-carbäthoxy-methoxy-2-oxo-(1,2-chromen)-hydrochlorids (Intensain®) ein bekanntes Beispiel ist¹². Es kann daher dem Langendorff-Test zur Ermittlung coronardilatierender Verbindungen nur ein beschränkter Wert zugesprochen werden.

Summary. The addition products of 2*M* *N*-alkyl substituted maleinimides with 1*M* asymmetric diphenylethylen and some of its substitution products were re-

duced with LiAlH₄ to give amines of the structure V. These substances produce coronary dilation on the isolated guinea-pig heart perfused according to the method of Langendorff, a few of them being more active than papaverin. On the barbiturate anaesthetized dog, however, the activity was much less than that of papaverin after intraarterial injection and was entirely absent on intravenous application. High doses caused lowering of the blood pressure. The limited value of the Langendorff heart preparation for screening coronary dilators is emphasized.

TH. WAGNER-JAUREGG, G. HÄUSLER
und A. DEMOLIS

Forschungsabteilung der Siegfried AG, Zofingen (Schweiz),
5. Januar 1966.

¹ IV. Mitteilung: I. MOLNAR, *Helv. Chim. Acta* **49**, 586 (1966).

² TH. WAGNER-JAUREGG, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **63**, 32/3 (1930); *Ann. d. Chem.* **491**, 1 (1931).

³ F. BERGMANN und J. SZMUSZKOWICZ, *J. Am. Chem. Soc.* **69**, 1773, 1777, 1779 (1947); **70**, 2748 (1949). – V. BRUCKNER und J. KOVACZ, *J. Org. Chem.* **13**, 641 (1948); vgl. dazu auch 'The Merck-Index of Chemicals and Drugs', 7th edition, p. 1476 (1960).

⁴ K. ALDER und R. SCHMITZ-JOSTEN, *Liebigs Ann. d. Chem.* **585**, 81, 97 (1954). – K. ALDER, U. DÖLLING, N. SCHRÖDER und W. SPANKE, *Chem. Ber.* **92**, 99 (1959). – S. SAREL und E. BREUER, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 6522 (1959).

⁵ J. COLOGNE, J. DREUX und J. P. REGEAUD, *C. r. hebd. Séances Acad. Sci.* **246**, 438 (1958).

⁶ H. AUTERHOFF, *Lehrbuch der pharmazeutischen Chemie* (Wissenschaftl. Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1962), p. 267.

⁷ Literatur bei A. S. ONISHCHENKO: *Diene Synthesis* (Englische Übersetzung aus dem Russischen durch das Israel Program for Scientific Translations, Jerusalem 1964).

⁸ Die chemische Darstellung der Präparate ist beschrieben in der Schweizer Patentanmeldung Nr 8618/65 vom 16.6.65, der Siegfried AG, Zofingen.

⁹ Wir sind für die NMR-Aufnahme und deren Deutung Herrn Dr. S. W. TAM, Organ. Chem. Institut d. Universität Basel (Dir.: Prof. Dr. C. A. GROB) zu Dank verpflichtet.

¹⁰ R. KADATZ, *Arzneim. Forsch.* **9**, 39 (1959).

¹¹ J. E. ECKENHOFF, J. H. HAFKENSCHIEL und C. M. LANDMESSER, *Am. J. Physiol.* **148**, 582 (1947).

¹² R. E. NITZ und E. PÖTZSCH, *Arzneimittel-Forsch.* **13**, 243 (1963).