

Diskussion:

Unter den bisher bekannten Alkaloiden der *Rauwolfia serpentina* waren nur für das Ajmalinin adrenolytische Wirkungen beschrieben worden (Raymond-Hamet [3]). Die relativ schwache Wirkung dieses Alkaloids reichte aber keineswegs aus, die sympathicolytischen und adrenolytischen Wirkungen der Gesamtalkaloide befriedigend zu erklären. Durch die Isolierung des Raupins und Raubasins läßt sich diese Wirkungskomponente der Gesamtdroge nunmehr auf bestimmte Reinalkaloide zurückführen, deren Wirkungsstärke etwa im Bereich des Yohimbins und anderer pflanzlicher Sympathicolytica liegt. Es ist aber wohl sicher, daß die Droge noch weitere Stoffe mit ähnlicher Wirkung enthält. Die Anwesenheit dieser sympathicolytischen Alkaloide macht es weiterhin verständlich, daß eine Kombination mit dem zentral angreifenden Alkaloid Reserpin (Müller, Schlittler u. Bein [4], wie sie ja in der Droge vorliegt, zu einer Überschneidung gleichgerichteter, in ihrem Mechanismus aber verschiedenartiger Wirkungen und damit zu einer Verstärkung führt, wie wir an anderem Orte noch zeigen werden. So läßt sich beispielsweise die blutdrucksteigernde Wirkung einer Carotissinusentlastung sowohl durch Reserpin als auch durch Raubasin hemmen mit dem Unterschied, daß vom Reserpin das Vasomotorenzentrum, vom Raubasin überwiegend oder ausschließlich die adrenergischen bzw. arterieenergetischen (Holtz [5]) Elemente der Peripherie betroffen werden, was in beiden Fällen auf eine Hemmung dieses Kreislaufreflexes hinausläuft. Es würde dann in der *Rauwolfia* ein Synergismus zwischen zentralen und sympathicolytischen bzw. peripheren Wirkungskomponenten vorliegen.

Von allgemeinerem Interesse ist schließlich, daß in der *Rauwolfia* eine Reihe offenbar chemisch ähnlicher Alkaloide enthalten ist, die in ihrer Wirkung darin verwandt sind, daß sie mit unterschiedlicher zentraler oder peripherer Spezifität an verschiedenen Stellen

Aus dem Pharmakologischen Laboratorium der Knoll A.G., Chemische Fabriken, Ludwigshafen a. Rhein

Pharmakologische Untersuchungen von Modellsubstanzen für die Lysergsäure

Von Dr. Alfred Kraushaar

Die Lysergsäure als charakteristische Grundsubstanz aller natürlichen Mutterkornalkaloide steht seit ihrer Reindarstellung durch Jacobs u. Craig [1] im Mittelpunkt chemischer und pharmakologischer Untersuchungen der ganzen *Secale*-Gruppe*). Eine Totalsynthese dieses Moleküls ist trotz mannigfacher Bemühungen bis heute noch nicht gelungen, und man spaltet die für die Partialsynthese neuer Substanzen wichtige Ausgangsverbindung mit Hydrazinhydrat aus den Mutterkorn-Alkaloiden ab. Auf dem Wege zur Vollsynthese der Lysergsäure ergaben sich aber Verbindungen, die als Teilstücke des Moleküls betrachtet, interessante pharmakologische Eigenschaften zeigten. Daß derartige Modellsubstanzen als Bruchstücke des Gesamtmoleküls die der entsprechenden Gruppe zukommende Wirkung haben können, ist unter vielen anderen Beispielen durch die von Bovet u. Mitarb. [2] für die curarisierend wirkenden Stoffe durchgeführten Arbeiten zu erkennen, ebenso wie das von Greve [3] hergestellte Morphinan bzw. Oxymorphan eine Parallele hierzu auf dem Gebiet der Morphinchemie darstellt.

Auch für das hier zu behandelnde Gebiet der Lysergsäure haben solche Überlegungen ihre Berechtigung erwiesen. So erreichten Baltzly u. Mitarb. [4], welche die Lysergsäure als N-Methyl-N-phenyläthyl- β -alanin-Derivat betrachten, mit ihrer aktivsten Verbindung eine Wirkung, die etwa dem 10. Teil der des Ergometrins entspricht.

Akkermann u. Mitarb. [5] fassen dagegen die Lysergsäure, ausgehend von der Betrachtung der Struktur der Dihydroalkaloide, als 3-Piperidyl-2-methyl-Indolderivat auf, weil schon einfache Piperidylmethyl-derivate von Schindler u. Voegtli [6, 7] als uterus-

eines im physiologischen Sinne einheitlichen (des „ergotropen“) Funktionssystems angreifen. Ein ähnlicher Synergismus zwischen peripherem und zentralem Angriff findet sich ja wohl auch bei *Belladonna*, *Secale*, *Opium* und manchen anderen Drogen, so daß hier vielleicht eine theoretisch wichtige allgemeine Regel vorliegt.

Zusammenfassung:

Die beiden *Rauwolfia*-Alkaloide Raupin u. Raubasin zeigen am Blutdruck und an der Nickhaut der Katze die für sympathicolytische und adrenolytische Substanzen charakteristischen Wirkungen: Durch kleinere Dosen von Raupin (0,5 mg/kg) wird die pressorische Adrenalinwirkung am Blutdruck abgeschwächt, durch größere Dosen (ca. 2 mg/kg) in eine depressorische Wirkung umgekehrt. Die Nickhautwirkung des Adrenalins wird vermindert. Die Wirkung des Arterenols sowie die Blutdrucksteigerung nach Carotissinusentlastung wird von Raupindosen, welche bereits eine „Adrenalinumkehr“ auslösen, praktisch nicht beeinflusst. Raupin wirkt also überwiegend adrenolytisch.

Raubasin wirkt in Dosen von 1–2 mg/kg sowohl adrenolytisch als auch sympathicolytisch: Die Adrenalinblutdrucksteigerung wird gehemmt oder umgekehrt, äquipressorische Arterendosen und der Carotissinusentlastungseffekt werden abgeschwächt. An der Nickhaut wird die Adrenalinreaktion ebenfalls vermindert. Raubasin hat eine lange Wirkungsdauer und ist nach intramuskulärer Injektion höherer Dosen (10 mg/kg) über mehrere Stunden wirksam.

Literatur:

- [1] Bodendorf, K. u. Eder, H., Achelis, J. D. u. Kroneberg, G., *Naturwissenschaften* 40, 342 (1953)
- [2] Popelak, A., Kaiser, F. u. Spingler, H.; Achelis, J. D. u. Kroneberg, G., *Naturwissenschaften* 40, 625 (1953)
- [3] Raymond-Hamet, H., *Bull. Acad. méd.* 115, 452 (1956)
- [4] Müller, J. M., Schlittler, E. u. Bein, H. J., *Experientia* 8, 558 (1952); Bein, H. J., *Experientia* 9, 107 (1953)
- [5] Holtz, P., *Klin. Wschr.* 1949, 64

wirksam gefunden worden sind. So zeigt z. B. das 3-Piperidyl-N-methylindol etwa $\frac{1}{5}$ der Wirksamkeit von Ergometrin und bei der Einführung von Alkylgruppen in den Piperidinkern wird die Hälfte der Ergometrinwirksamkeit erreicht. (3-(2',6'-dimethyl-piperidyl)(N)-methylindol).

Bovet [8, 9] wiederum sehen das Tetrahydro- β -naphthylaminskelett für wesentlicher als den Indolring an, wobei sie allerdings das Hauptgewicht auf die sympathicolytischen Eigenschaften — in Parallele zu den hydrierten Mutterkornalkaloiden — legen.

Im Folgenden wird für eine Reihe von Verbindungen**) über pharmakologische Untersuchungen berichtet, die strukturell vom Tetrahydro- β -naphthylamin ausgehen und als einfachste Bruchstücke des Lysergsäuremoleküls angesehen werden können.

Methodik:

Schon 1937 hat Rothlin [11, 12] auf Grund seiner Erfahrungen bei der Auswertung von Mutterkornalkaloiden festgestellt, daß der Uterus des Kaninchens in situ das Testobjekt der Wahl ist, da er empfindlicher und regelmäßiger reagiert als das isolierte Organ. Kombiniert man diese Versuchstechnik mit der gleichzeitigen Registrierung von Blutdruck, Darm und Atmung, wie es in den folgenden Experimenten durchgeführt wurde, so bietet dieses Vorgehen den Vorteil, ein breiteres Wirkungsspektrum zu erfassen und Spontanreaktionen des Uterus von Effektivwirkungen der verabfolgten Pharmaka deutlich unterscheiden zu können, da diese an allen registrierten Organsystemen Effekte auslösen.

Die Versuche wurden an weiblichen Kaninchen von 2,5–3,5 kg Gewicht durchgeführt, denen 24 h vor Beginn des Versuches das Futter entzogen wurde. Als Narkotika kamen Urethan (1 g/kg 25-prozentige Lösung sc.) und Numal (0,8 cm³/kg iv.) zur Verwendung. Ein Unterschied in den Reaktionen zeigt sich beim Wechsel des Narkotikums nicht.

Die Injektion der gelösten Substanzen erfolgt über die Vena jugularis bzw. femoralis. Der arterielle Blutdruck wird aus der Carotis über ein Quecksilbermanometer blutig geschrieben. In die

*) Alle untersuchten Verbindungen wurden von Herrn Dr. Plieninger [10] in der Forschungsabteilung der Knoll A.G. hergestellt.

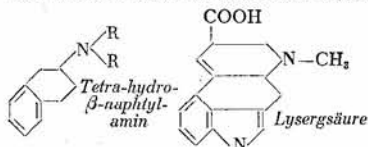
*) Eine Übersicht chemischer, pharmakologischer und klinischer Ergebnisse s. bei Stoll, Die spezifischen Wirkstoffe des Mutterkorns, Editio Cantor, Aulendorf/Württ., 1951.

Blase wird ein Katheter eingeführt, der während des ganzen Versuches liegen bleibt, damit durch den Füllungsstand der Blase die Registrierungen der Uterusbewegungen nicht beeinflusst werden. Laparatomie in der Linea alba ausgehend von der Symphyse ca. 6 cm nach cranial. Luxation beider Uterushörner aus der Bauchhöhle und Ventrofixatio im unteren Drittel an beiden Seiten. Danach wird eine Jejunumschlinge heruntergeholt und ebenfalls ventrofixiert. Uterus und Darm werden dann mit je einem Faden etwa 5 cm von der Fixationsstelle entfernt angeschlungen und die Fäden über ein Rollensystem zu Schreiblehnen gebracht. Um Austrocknung zu vermeiden, werden Darm und Uterus in eine Kammer in Form eines mit feuchtem Filtrierpapier ausgeschlagenen Glasgefäßes mit zwei Kaminen gebracht. Die von Barbour [13] geübte Technik der Füllung eines eingelegten Tubus mit flüssigem Paraffin konnte auf diese Art vermieden werden. Tracheotomie und Einlegen einer Trachealkanüle mit zwei Wegen, von denen einer zu einem Luftreservoir (Wolff'sche Flasche 10 l) und der andere zu einer Mareykapsel führt. Es ergibt sich für die Reihenfolge der Registrierungen in den dargestellten Versuchen das in Abb. 1 dargestellte Bild.

1. Blutdruck 2. Uterus 3. Darm 4. Atmung 5. Zeit = 1 min.

Versuche:

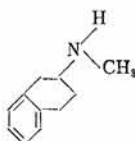
Zur Kennzeichnung der Struktur der hier untersuchten Substanzen ist aus dem Formelbild der Lysergsäure der Anteil, der sich auf diese Verbindungen bezieht, herausgezeichnet.



Der einfachste Vertreter ist also das Tetrahydro- β -naphthylamin (THNA), dessen Wirkungen in Abb. 2 dargestellt sind. Es zeigt sich bei einer Dosierung von 2 mg/kg iv. eine einmalige kurzdauernde Uteruskontraktion. Tonus und Rhythmus werden nicht beeinflusst, ebenso bleiben Darmtonus und Peristaltik bis auf eine geringfügige kurze Erregung normal, während die Atmung für ca. 10 sec praktisch stillsteht. Danach setzt Hyperventilation und schließlich kurzfristiger Bronchospasmus ein.

Diese Art der Atembeeinflussung am narkotisierten Kaninchen sind als typische Symptome der Verbindung dieser Klasse kennzeichnend. Der Blutdruck ist um ca. 25 mm Hg gesenkt und gleicht sich erst nach mehreren Minuten aus; jedoch gilt dies nur für das Kaninchen, das in diesen Versuchen fast immer mit einer Senkung reagierte, während Katzen und Hunde ungleichförmig manchmal Steigerungen und manchmal Senkungen zeigen. Auch Bovet [9] beschreibt bei seinen am Hund durchgeführten Experimenten beim Tetrahydro- β -naphthylamin Hypertension, während schon das Diäthylaminderivat zu eindeutiger Hypotension führt.

Methyliert man THNA am Stickstoff, so sind, wie aus Abb. 3 ersichtlich, die Wirkungen wesentlich schwächer ausgeprägt; Uterus und Darm werden sogar überhaupt nicht mehr beeinflusst. Die Blutdrucksenkung ist mit

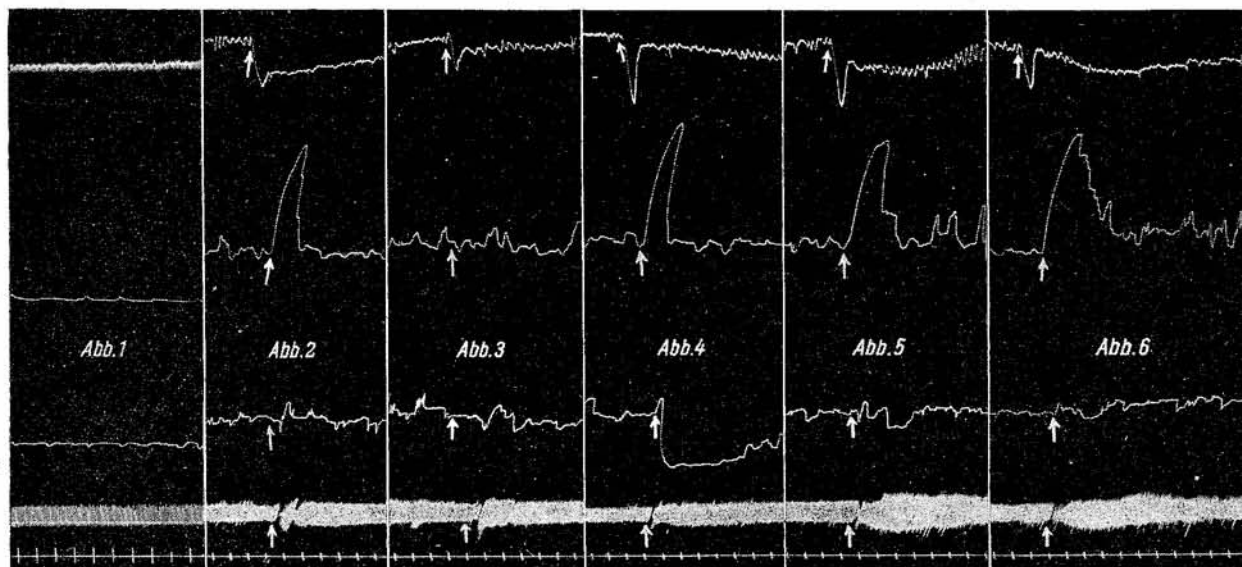
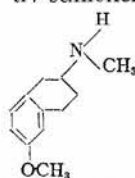


Führt man zusätzlich in 6-Stellung eine phenolische OH-Gruppe ein, so ändert sich das ganze Wirkungsbild (Abb. 4). Die Blutdrucksenkung ist eindeutig aber kurz, mit sekundärer Tendenz zum allmählichen Abfall. Der Uterus wird kräftig zu einmaliger Kontraktion angeregt, ohne auf die Dauer beeinflusst zu werden, während es am Darm zu deutlichem Tonusabfall und zur Peristaltiklähmung kommt. Die Atmung zeigt wie bei THNA Atemstillstand und geringe Hyperventilation.

Ersetzt man die Oxygruppe in 6-Stellung durch eine Methoxygruppe, so fällt vor allem die qualitative Veränderung des Wirkungsbildes auf (Abb. 5). Nach relativ schnellem Anstieg kehrt die Kontraktion nicht wie bei den anderen Verbindungen sofort auf das Ausgangsniveau zurück, sondern benötigt hierzu etwa die dreifache Zeit. Außerdem zeigen sich anschließend leichte rhythmische Kontraktionen, die in ihrer Höhe deutlich über die Normalbewegungen des Organs hinausgehen. Der Blutdruck wird initial kräftig gesenkt, um dann allmählich wieder zur Norm zurückzukehren. Der Darm läßt keine Besonderheiten erkennen, dagegen ist bei der Atmung nach kurzem Bronchospasmus länger dauernde Hyperventilation zu beobachten.

Noch deutlicher kommt die beschriebene Uterus-Beeinflussung zum Ausdruck bei der einfachen Grundverbindung dieser Klasse, dem 6-Methoxy-tetrahydro- β -naphthylamin (Abb. 6). Der stufenweise Anstieg nach der sofortigen Kontraktion, der das Organ erst nach 10 min die Ausgangslage wieder erreichen läßt, in Verbindung mit den nachfolgenden Dauerbewegungen kennzeichnet diese Substanz als die am stärksten wirksame in dieser Klasse. Blutdruck, Darm und Atmung dagegen zeigen keinen wesentlichen Unterschied gegenüber den anderen geprüften Verbindungen.

Nach den beschriebenen Versuchen ist anzunehmen, daß erst bei der Anwesenheit der Methoxygruppe gleichzeitig Tonuserhöhung und Rhythmusbeeinflussung zustande kommen. Deshalb wurden im Folgenden Ver-



Tetrahydro- β -naphthylamin, 2 mg/kg, iv. (Abb. 2)

N-Methyl-tetrahydro- β -naphthylamin, 2 mg/kg, iv. (Abb. 3)

N-Methyl-6-oxy-tetrahydro- β -naphthylamin, 2 mg/kg, iv. (Abb. 4)

N-Methyl-6-methoxy-tetrahydro- β -naphthylamin, 2 mg/kg, iv. (Abb. 5)

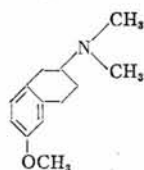
6-Methoxy-tetrahydro- β -naphthylamin, 2 mg/kg, iv. (Abb. 6)

dungen mit der Methoxygruppe in 6-Stellung mit ihrer Methodik an trächtigen Kaninchen untersucht, bei naturgemäß zu erwarten war, daß die erhöhte Reizbarkeit des Uterus noch deutlichere Reaktionen ergab.

Abb. 7 zeigt die Wirkung der zuletzt besprochenen Verbindung mit lange andauernden, dicht aufeinanderfolgenden und sehr kräftigen Uteruskontraktionen. Auch der Darm, der schon im Normalzustand Peristaltik zeigt, wird zu einer starken Tätigkeit angeregt, eine Aktion, die in vielen Versuchen immer dann auftrat, wenn ein gewisser Grundrhythmus vorhanden war.

Auch am trächtigen Tier läßt sich der Unterschied zwischen N-Methyl- und N-Methyl-6-Methoxytetrahydro- β -naphthylamin zeigen (Abb. 8). Beide Substanzen lösen Uteruskontraktionen aus, die nicht sofort zur Normallage zurückkehren. Quantitative Unterschiede sind aber deutlich erkennbar. Auch der Blutdruck wird von der Methylverbindung länger und stärker gesenkt. Der Darm wird in der Tonuslage nur geringfügig verändert, aber die Peristaltik wird für einige Zeit herabgesetzt, jedenfalls nicht angeregt wie bei der nicht methylierten Substanz. Sehr deutlich tritt hier der Bronchospasmus in Erscheinung, der sich beim trächtigen Tier immer kräftiger als beim normalen einstellt. Ersetzt man im 6-Methoxytetrahydro- β -naphthylamin die H-Atome am Stickstoff durch Methylgruppen, so

bei starker Blutdrucksenkung und deutlichem Bronchospasmus, der an das Tetrahydro- β -naphthylamin erinnert, die Uteruswirksamkeit zwar vorhanden, aber we-



niger ausgeprägt. Dies gilt sowohl für den anfänglich auftretenden Effekt, als auch für den weiteren Verlauf, und es scheint, als ob in dieser Reihe die Methylierungen eine Wirkungsabschwächung am Uterus mit sich bringen. Dagegen wird der Darm im Tonus heraufgesetzt und die Peristaltik verstärkt.

Um der Konstitution des Lysergsäuremoleküls näher zu kommen, wurde unter Beibehaltung der Methoxygruppe eine Verbindung hergestellt, bei der ein H-Atom am Stickstoff durch die Gruppe $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOR}$ ersetzt wurde.

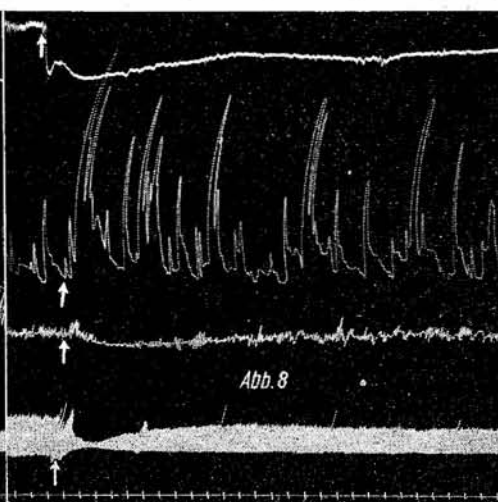
Überraschenderweise zeigt diese Substanz keinerlei Uteruswirkung mehr, weder am normalen noch am trächtigen Tier. Der Darm wird in Tonus und Peristaltik über lange Zeit deutlich herabgesetzt; der Bronchospasmus ist dagegen nicht so stark ausgeprägt (Abb. 10).

Ersetzt man in dieser Verbindung das zweite H-Atom am Stickstoff durch eine Methylgruppe, so stellt sich wieder eine Uteruswirkung ein, die aber verhältnismäßig schwach ist. (Abb. 11).

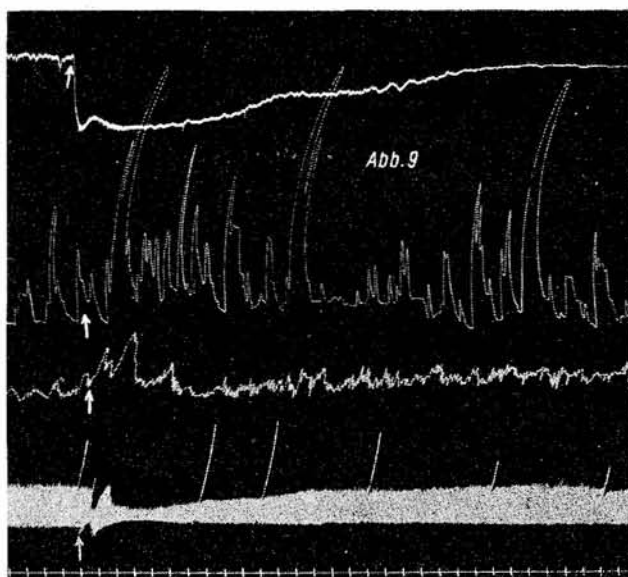
Zum Abschluß dieser Versuchsserie sei noch eine besonders eindrucksvolle Kurve demonstriert, welche die Wirkung der in den vorhergehenden Versuchen am stärksten wirksamen Substanz, des 6-Methoxytetrahydro- β -



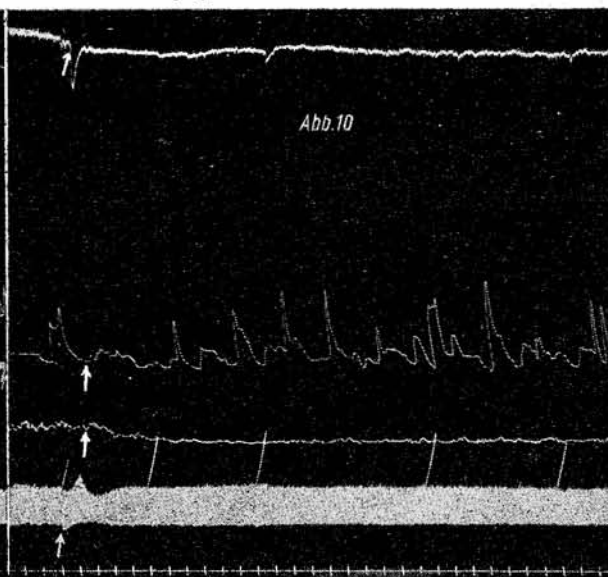
6-Methoxy-tetrahydro- β -naphthylamin, 2 mg/kg, iv.



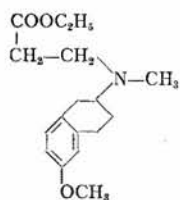
N-Methyl-6-methoxy-tetrahydro- β -naphthylamin, 2 mg/kg, iv.



N-dimethyl-6-methoxy-tetrahydro- β -naphthylamin, 2 mg/kg, iv.



6-Methoxy-tetrahydro- β -naphthylamino-N- β -propionsäure-äthylester, 2 mg/kg, iv.



naphthylamins, zeigt. Zur Verwendung kam ebenfalls ein trächtiges Kaninchen, das aber die Substanz direkt in den Magen appliziert bekam, nachdem in geringer Abänderung der o. a. Methodik eine Kanüle in die Magenwand eingebunden worden war.

Abb. 12 zeigt die Normallage des Kaninchens, die 4 h lang registriert wurde, um auszuschließen, daß eventuell auftretende Spontanreaktionen eine Wirkung der Substanz vortäuschen. In diesen 4 h kam es zu keiner nennenswerten Spontanrhythmik des Uterus; das abgebildete Teilstück ist wahllos aus der Gesamtregistrierung herausgeschnitten.

Die Abb. 13 bis 15 zeigen den Effekt der Verbindung, die in einer Dosis von 70 mg/kg in den Magen gegeben wurde. 15 min nach der Zufuhr kommt es erstmalig zu einer deutlichen Uteruskontraktion, die sich zunächst in 15 min Abständen in etwa gleicher Höhe wiederholt,

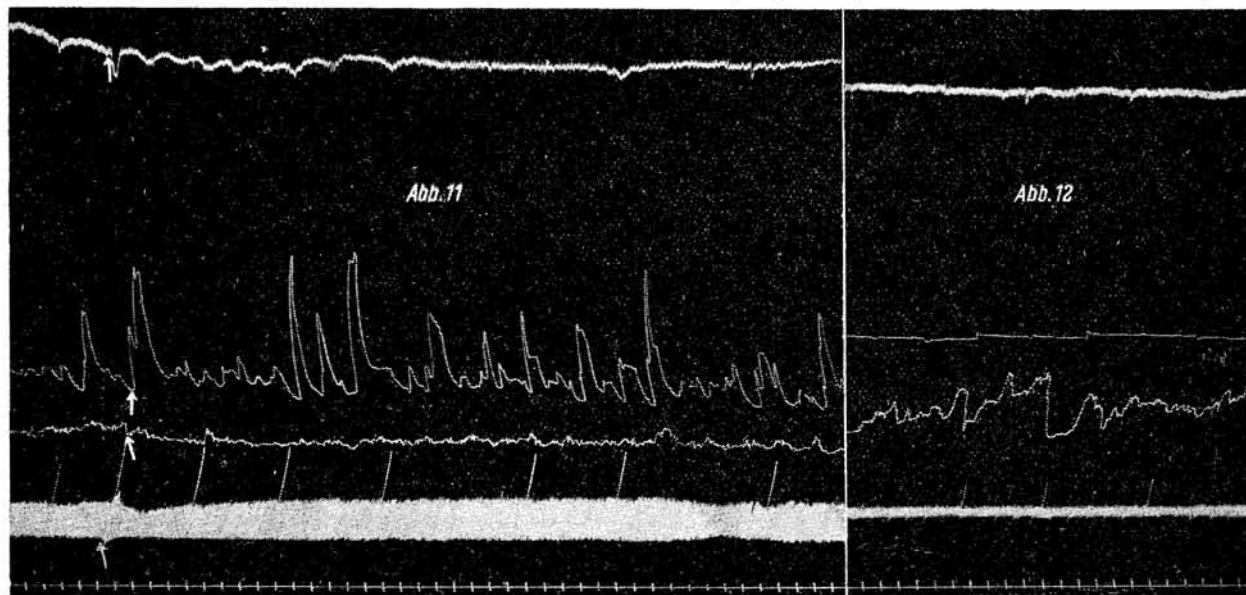
wodurch der Eindruck von Eröffnungswehen hervorgerufen wird (Abb. 13 u. 14). Nach Ablauf von etwa 2 h werden die Abstände zwischen den Einzelkontraktionen immer kürzer, so daß zum Ende des Versuches eine Kontraktion die andere ablöst (Austreibung).

Bei dieser Art von Applikation werden Blutdruck, Darm und Atmung weder akut noch auf die Dauer irgendwie beeinflusst.

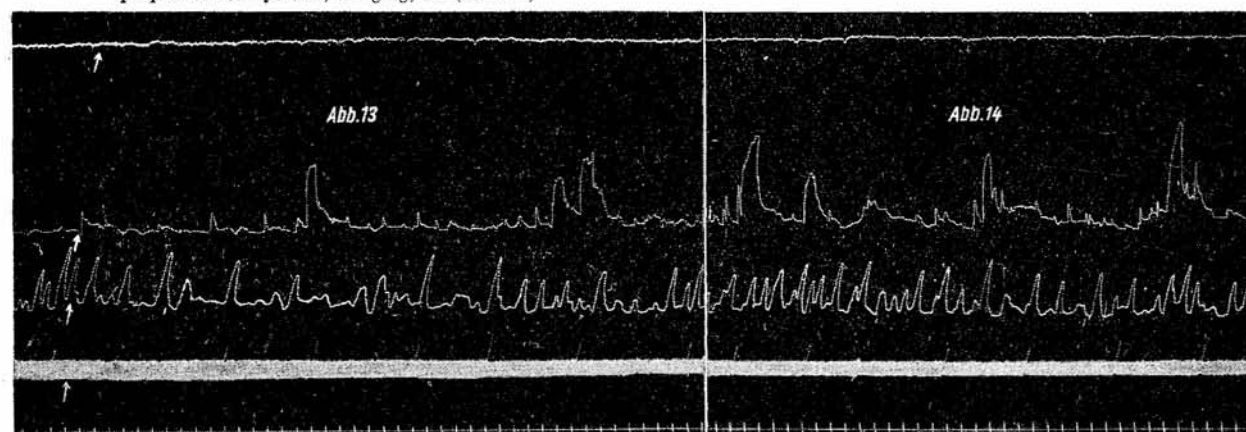
Besprechung der Ergebnisse:

Aus den Versuchen von Baltzly u. Mitarb. [4] ist zu entnehmen, daß der Methoxygruppe am Kern eine besondere Bedeutung zukommt; vielleicht kann sie sogar den im Lysergsäuremolekül vorhandenen Indolring wirkungsmäßig zum Teil ersetzen. Diese Auffassung findet durch die vorliegenden Experimente eine Bestätigung, da weder einfache Oxylierung noch die Substitution durch eine Aminogruppe am Kern zu ausreichend wirksamen Verbindungen führt.

Eine Parallele hierzu findet sich in der Reihe der Phenoxyäthylalkylamine, bei der — trotz völlig an-



N-Methyl-6-methoxy-tetrahydro- β -naphthylamino, N- β -propionsäureäthylester, 2 mg/kg, iv. (Abb. 11)



6-Methoxy-tetrahydro- β -naphthylamin, 70 mg/kg, in den Magen (Abb. 13). Abb. 14: Fortsetzung der Kurve aus Abb. 13, ca 1 h nach der Zufuhr. Abb. 15: Fortsetzung der Uteruskurve aus Abb. 14, ca 2 h nach der Zufuhr.

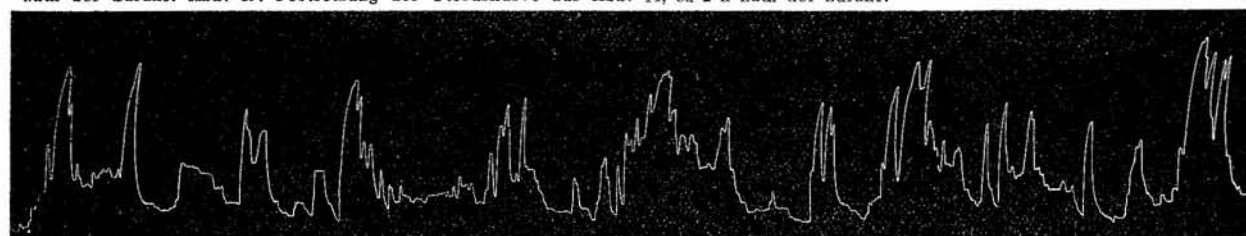


Abb. 15: Fortsetzung der Uteruskurve aus Abb. 14, ca 2 h nach der Zufuhr.

derem chemischen Aufbau — die Verbindungen mit der Methoxygruppe die stärkste Uteruswirksamkeit zeigen [14].

Fügt man am Stickstoff der Tetrahydro- β -naphthylamininderivate verschiedene Substituenten ein, so bewirken diese Abwandlungen qualitative und quantitative Verschiebungen in der Wirksamkeit an allen vier registrierten Organsystemen. Die optimal wirkende Verbindung in dieser Reihe, die bei kräftiger Uteruskontraktion Blutdruck, Darm und Atmung am wenigsten beeinflusst, ist der einfache Grundkörper, das 6-Methoxy-tetrahydro- β -naphthylamin. Kommt man durch Substitution am Stickstoff mit einer längeren Kette strukturell der Lysergsäurekonfiguration näher, so geht die Uteruswirksamkeit zum größten Teil oder ganz verloren, obgleich die anderen beobachteten Reaktionen deutlich erkennen lassen, daß sich auch derartige Verbindungen dem Gesamttypus dieser Klasse anpassen. Ungeklärt bleibt vorläufig, ob dieser starke Wirkungsverlust bestehen bleibt, wenn man den Ringschluß zum Piperidin bzw. Methylpiperidin durchführt [10]. Diese Frage wird in einer weiteren Versuchsreihe bearbeitet werden. Eine stärkere Annäherung an die Struktur der Lysergsäure braucht aber nicht eine Zunahme an Wirkungsintensität zu bedeuten, da Rothlin [15] bereits nachweisen konnte, daß weder die Lysergsäure noch deren Säureamid Ergin Uteruswirksamkeit besitzen. Dagegen zeigt bereits das Diäthylamid der Lysergsäure neben anderen interessanten Eigenschaften [16, 17] 70% der Wirkung des natürlichen Ergobasins [18].

Vergleichsversuche mit Methylergobasin ergaben bei einer Grenzdosisierung von 0,1 mg/kg eine etwa gleiche Wirksamkeit wie das 6-Methoxy-tetrahydro- β -naphthylamin. Allerdings ist die Beurteilung beider Stoffe am selben Tier durch gegenseitige Beeinflussung im Sinne einer Uterussensibilisierung erschwert. Eindeutig zu bewerten sind dagegen die anderen registrierten Reaktionen. So wird der Blutdruck durch Methylergobasin ausnahmslos gesteigert. Die Atmung ist zunächst kurzfristig behindert, um später oft in Hyperventilationen überzugehen, so daß diese Reaktion dem Typ der hier besprochenen Verbindungen entspricht. Der Darm wird im Gegensatz zu den meisten Tetrahydro- β -naphthylaminderivaten in Tonus und Peristaltik herabgesetzt, was bereits Kirchhoff u. Mitarb. [19, 20] am isolierten Darm beobachtet haben.

Insgesamt gelingt es demnach schon mit relativ einfach gebauten Derivaten des THNA typische Uteruskontraktionen auszulösen, die zeigen, daß bei der Auswahl geeigneter Bruchstücke der kompliziert aufgebauten Mutterkornalkaloide ein Teil ihrer Wirkung erhalten bleibt. Es ergeben sich jedoch aus der Beobachtung von Blutdruck, Darm und Uterus zum Teil beträchtliche Unterschiede, die eine einseitige Bewertung des Effektes am Uterus verbietet und die Notwendigkeit der gleichzeitigen Registrierung mehrerer Organsysteme bei der pharmakologischen Analyse unterstreicht.

Zusammenfassung:

Eine Reihe von Verbindungen, die sich vom Tetrahydro- β -naphthylamin ableiten und als Modellsubstanzen für das Lysergsäuremolekül gelten können, wurden unter gleichzeitiger Registrierung von Blutdruck, Uterus, Darm und Atmung am Kaninchen untersucht. In Abhängigkeit von der chemischen Konstitution ergaben sich deutliche Unterschiede in qualitativer und quantitativer Hinsicht bei allen vier geprüften Funktionen.

Meiner Assistentin, Fräulein Margot Söllner, danke ich für die sehr sorgfältige technische Mitarbeit bei den langwierigen Versuchen.

Literatur:

- [1] Jacobs u. Craig, J. Biol. Chem. **104**, 547 (1934)
- [2] Bovet, Courvoisier, Ducrot u. Horclois, Arch. int. Pharmacodyn. **80**, 157 (1949)
- [3] Greve u. Mordon, Chem. Ber. **81**, 279 (1948)
- [4] Baltzly, Dvorkowitz u. Phillips, J. Am. Chem. Soc. **71**, 1162, 3419, 3421 (1949)
- [5] Akkermann de Jongh u. Veldstra, Rec. trav. ch. (Amsterdam) **70**, 899 (1951)
- [6] Schindler u. Voegtli, Pharm. Helv. Acta **24**, 207 (1949)
- [7] Schindler u. Voegtli, Experientia **5**, 248 (1949)
- [8] Marini-Bettolo, Chiavarelli, Bovet, Gazz. chim. ital. **80**, 281 (1950)
- [9] Bovet, Bovet-Nitti, Sollero, Marini-Bettolo, Experientia **7**, 232 (1951)
- [10] Plieninger, Chem. Ber. **86**, 25, 404 (1953)
- [11] Rothlin, Arch. Gyn. **166**, 89 (1957)
- [12] Rothlin, Schweiz. Med. Wo. **19**, 971 (1958)
- [13] Barbour, J. Pharmacol. a. exp. Ther. **7**, 547 (1915); zit. n. Jackson, Exper. Pharmacol. and materia med., St. Louis, 1939
- [14] Kuroda u. Koyama, J. Pharm. Soc. Japan **65**, 555 (1945); zit. Chem. Abstr. **45**, 5550 (1951)
- [15] Rothlin, Arch. Gyn. **161**, 154 (1956)
- [16] Stoll, W. A., Schweiz. Arch. Neur. u. Psych. **60**, 279 (1947)
- [17] Stoll, W. A., Nervenarzt **1948**, 344
- [18] Rothlin, zit. n. Stoll, Die spezif. Wirkstoffe des Mutterkorns, Editio Cantor, Aulendorf/Württ. 1951
- [19] Kirchhoff, Racely, Wilson u. David, West. J. Surg. (Am) **52**, 197 (1944)
- [20] David u. Kirchhoff, Schweiz. Med. Wschr. **77**, 13 (1947)