

Antihistaminium für 50% der Meerschweinchen tödlichen Histamin-Menge erforderlich, um wiederum 50% der Tiere zu töten; bei vorheriger Injektion von 10 mg/kg Avil ist die 96fache LD<sub>50</sub> nötig.

1  $\gamma$  Histamin i. v. senkt den Blutdruck der Katze durchschnittlich um 56 mm, nach i. v. Injektion von 2,5 mg/kg Avil aber nur noch um 4 mm.

Am isolierten mit Histamin in der Konzentration 1:13,3 Mill. kontrahierten Meerschweinchendickdarm ruft eine Avil-Konzentration 1:400 Mill. Entspannung von 21% der Darmstücke zu  $\frac{1}{2}$  hervor, Konzentration 1:100 Mill. bei 98% der Darmstücke. Zur Verhütung des Schocktoedes bei Reinjektion von 1 cm<sup>3</sup>/kg Kaninchenserum bei Meerschweinchen sind 1–6 mg/kg Avil s. c. erforderlich. Allergische Hautreaktionen werden im Tierversuch nur schlecht beeinflusst, die Hautreaktion auf i. c. injiziertes Histamin wird dagegen völlig aufgehoben. Das nach intraperitonealer Injektion von Eier-Eiweiß bei der Ratte auftretende Oedem der Pfoten, der Zunge und des Maules kann mit manchen Antihistaminsubstanzen weitgehend verhindert, mit anderen verzögert werden. Der Grund hierfür kann in der mehr oder minder starken Kontraktion der Präkapillaren liegen, die diese Substanzen hervorrufen. Es ist aber auch möglich, daß die hohen zur Hemmung der Oedeme notwendigen Dosen von Antihistaminsubstanzen als „stress“ wirken und die Ausschüttung von ACTH veranlassen, das ebenfalls oedemverhindernd wirkt. Die anaphylaktische Gelenkentzündung am Kaninchen kann durch Antihistaminsubstanzen nicht, die allergische Myocarditis nur un sicher beeinflusst werden. Die Blutdrucksteigerung bei der Masugli-Nephritis der Ratte wird nicht beeinflusst, die Albuminurie dagegen vermindert. Die Immunkörper- und Antikörperbildung wird durch Antihistaminsubstanzen nicht beeinflusst. Die toxischen Nebenwirkungen und der mögliche Wirkungsmechanismus wurden dargelegt und darauf hingewiesen, daß die Antihistaminsubstanzen die Antigen-Antikörperreaktion nicht beeinflussen, sondern die Reaktion auf die dabei freiwerdenden Substanzen hemmen. Li. [VB 215]

### Verband der Direktoren pharmazeutischer Hochschulinstitute

am 25./26. April 1950 in Mainz

Am 25. und 26. April 1950 fand in Mainz unter Leitung von Prof. Dr. Kaufmann, Münster, eine Vortragsveranstaltung des Verbandes der Direktoren pharmazeutischer Hochschulinstitute statt.

H. OETTEL, Ludwigshafen: Die Ausscheidung von Morphin und Schlafmitteln bei Normalen und Süchtigen.

Zur Diagnose und Kontrolle des Morphin- und Schlafmittelmisbrauches ist die quantitative Bestimmung der Narkotica und ihrer Umwandlungsprodukte im Harn notwendig. Die Vanadin-Molybdänäure-Komplex-Affinität für Morphin kann nur nach sorgfältigster Reinigung der Harnextrakte ausgenutzt werden. Es wird eine relativ einfache Vorschrift gegeben, bei der auch störende Arzneimittel und die bei der Harnhydrolyse freierwerdenden Stoffe ausgeschaltet werden, aber Morphin-Mengen von wenigen  $\gamma$  an zu 80% aus dem Harn wiedergefunden werden. Das in viel größeren Mengen im Harn gebunden vorhandene Morphin wird durch 3-stündige Hydrolyse mit HCl vorher freigemacht. Natriummolybdat und Natriumvanadat im Verhältnis Mo : V = 12 : 2 erwiesen sich für die Nephelometrie von 2–100  $\gamma$  Morphin in  $\frac{1}{2}$  H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> am günstigsten (Temp. 15°).

Statt des täglichen Harns sollten die einzelnen Harnportionen analysiert werden, da Morphin innerhalb weniger Stunden, anfangs in ziemlich hoher Konzentration, ausgeschieden wird. Hinsichtlich der prozentualen Ausscheidung des freien Morphins besteht im gewöhnlichen und ungewöhnlichen Organismus kein Unterschied. Beim Normalen wird nach Gaben von 20–30 mg Morphinum hydrochloricum 5–10% freies Alkaloid und etwa die 3fache Menge gebunden ausgeschieden. Der gewöhnliche Organismus koppelt das Morphin schneller und vollständiger.

Die Methoden der approximativen und quantitativen Schlafmittelbestimmung im Harn sind bekannt. Die Luminal- und Veronal-Ausscheidung erfordert Wochen. Aus der im Harn gefundenen Menge kann leicht ein etwaiger Mißbrauch erkannt werden. Phanodorm und Noctal werden wie Luminal nur zu 25–30% als Barbitat ausgeschieden, aber innerhalb von 1–2 Tagen und außerdem hauptsächlich in Form ihrer Oxydationsprodukte. N-methylierte Barbitale werden ganz im Organismus abgebaut. Auch nach langdauernder Zufuhr werden Veronal und Luminal in gleicher Weise ausgeschieden; der Organismus gewöhnt sich dagegen an die Zufuhr von Phanodorm und Noctal. Echte Schlafmittelsucht wird klinisch bestätigt, da nach plötzlichem Entzug Abstinenzerscheinungen beobachtet werden.

H. ALBERS, Hamburg: Synthetische Arbeiten auf dem Chinin-Gebiet.

Von Derivaten der 6-Methoxy-chinolinyl-4-glykolsäure und vom Merochin ausgehend, müßte es möglich sein, eine modifizierte Chinin- bzw. Methoxyrubanol-Synthese durchzuführen, welche sich durch die Möglichkeit einer unmittelbaren Einführung einer Asymmetrie am C<sub>9</sub> durch eine fermentativ asymmetrisch gelenkte Cyanhydrin-Synthese<sup>1)</sup> aus Blausäure und 6-Methoxy-chinolinyl-4-aldehyd auszeichnet.

Der für diese Synthese notwendige Aufbau von Merochinen-Derivaten gelingt auf verschiedenen Wegen<sup>2)</sup>.

<sup>1)</sup> H. Albers u. Mitarb., Biochem. Z. 255, 44; 269, 14 u. f.

<sup>2)</sup> Vgl. H. Albers, R. Kallischnig u. A. Schmidt, Ber. dtsh. Chem. Ges. 77, 617 [1944].

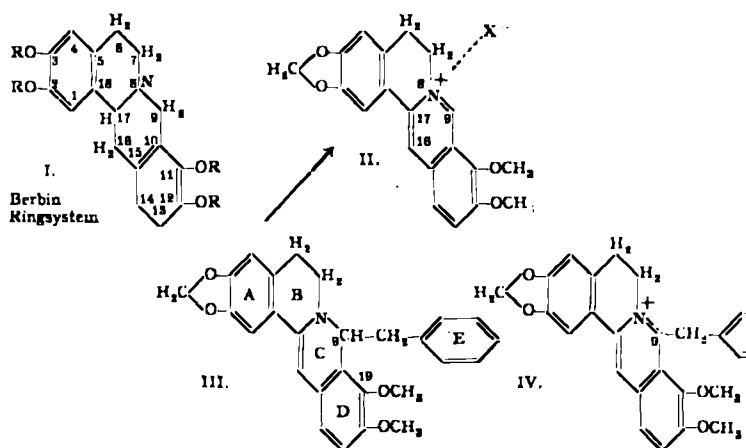
Der Aufbau des 6-Methoxychinolinyl-4-glykolsäureesters gelingt leicht über eine Cyanhydrin-Synthese des 6-Methoxychinolinyl-4-aldehyds; dieser liefert in einer Acyloin-Kondensation das 6,6'-Methoxychinolin.

Überraschenderweise ist bereits der 6-Methoxychinolinyl-4-glykolsäure-äthylester gut wirksam gegen Schizonten (Prüfung durch Rodenwaldt). Es erscheint möglich, daß diese Wirkung mit der Umlagerungsfähigkeit zu einem chinoiden System im Sinne Schönfelders in Zusammenhang zu bringen ist. Die Prüfung des analog gebauten 6-Methoxychinolinyl-carbaminsäureesters steht noch aus.

W. AWE, Braunschweig: Über einige Spaltungen im Sinne der Doppelbindungsregel von O. Schmidt.

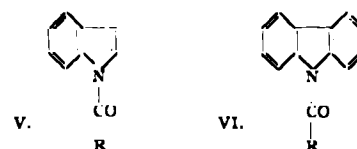
Nach der Doppelbindungsregel von O. Schmidt ist eine neben einer Doppelbindung befindliche einfache Bindung verstärkt, die dann folgende geschwächt, so daß hier leicht eine Spaltung erfolgen kann.

Berberine (I) lassen sich zu quartären 8,9,16,17-Tetra-dehydroberbinium-salzen (II) dehydrieren. Die Dehydrierung gelingt auch, wenn sich am C<sub>9</sub> ein gesättigter aliphatischer Substituent oder in direkter Bindung ein Benzol-Ring befindet, unter Erhalt des Substituenten. Ist dieser Substituent am C<sub>9</sub> aber ein Benzyl-Rest oder ein Allyl-Rest, so findet seine Abspaltung statt, indem z. B. aus 9-Benzyl-desoxy-berberin (III) oder 9-Allyl-desoxy-berberin Berberin (III  $\rightarrow$  II) zurückgebildet wird. Diese Abspaltungen werden im Sinne der Doppelbindungsregel gedeutet, indem die C<sub>9</sub>-C<sub>10</sub>-Bindung von den aromatischen Ringen D und E her geschwächt ist. Bestätigt wird dies durch die Beständigkeit der — auf andere Weise dargestellten — quartären 9-Benzyl-berberinsalze (IV) gegenüber den Dehydrierungsreagenzien.



Dehydriert wurde bisher mit J, HgII-acetat und katalytisch mit Pd. Aus der Benzyl-Seitenkette entstanden Benzyljodid bzw. Benzaldehyd bzw. Toluol. Völlige Dehydrierung des Ringsystems zu einem Hexadehydroberbin wurde nicht erreicht.

Bei der Übertragung der gesammelten Erfahrungen auf andere Verbindungen, die ihrer Konstitution nach unter milden Bedingungen spaltbar sein sollten, zeigte sich, daß



säureamid-artige Indolyl- und Carbazolyl-Derivate unter dem Einfluß von Grignardreagenzien in Indol bzw. Carbazol (s. T. mit annähernd 100% Ausbeute) und tertiäre Alkohole gespalten wurden. Damit ist zugleich bewiesen, daß sich der in Form des tertiären Alkohols faßbare Säurerest wie im Carbazol-Derivat auch im Indol am Stickstoff befunden hat.

Im gleichen Sinne ist die Abspaltung von Methan aus DDT und analogen  $\alpha$ -Diaryl-trichloräthanen im Versuch nach Grignard-Zerschnitt<sup>3)</sup> zu deuten, da hier die  $\pi$ -Elektronen der aromatischen Ringe auf den tertiär gebundenen Wasserstoff schwächend wirken<sup>4)</sup>.

A. SEHER, Münster i. W.: Imid-Enamin-Tautomerie.

Nach Untersuchungen von K. v. Auwers wurde angenommen, daß Verbindungen, die zur Ketimid-Enamin-Tautomerie befähigt sind, in Schmelze wie in Lösung als reine Enamine vorliegen. K. W. F. Kohlrausch und A. Pomgrat<sup>5)</sup> konnten wahrscheinlich machen, daß in der Schmelze des  $\beta$ -Amino-crotonsäure-äthylesters ein Gleichgewicht der tautomeren Formen vorliegt, das nun auch chemisch nachgewiesen werden konnte durch Brom-Titration der Lösungen des Esters bei tiefer Temperatur (–80° bis –80°).

Vergleiche mit quantitativ ausgewerteten Raman-Spektren zeigten gute Übereinstimmung mit den durch Titration erhaltenen Werten. Ebenso konnten Messungen der Molekularrefraktion herangezogen werden. Aus dem Raman-Spektrum errechnet sich für den geschmolzenen  $\beta$ -Amino-crotonsäure-äthylester ein Gehalt von 63,8% Enamin, während die

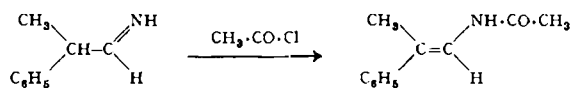
<sup>5)</sup> Über den weiteren Reaktionsverlauf s. Angew. Chemie 62, 91 [1950], Experimentia VI/5, 185 [1950].

<sup>3)</sup> Ber. dtsh. Chem. Ges. 67, 982 [1934].

Molekularrefraktion 60,4% ergibt. In 10proz. Lösungen war die Übereinstimmung besser. So wurde das Gleichgewicht in Essigester-Lösung mit allen Methoden zu 77,8–77,9% gefunden.

Lösungsmittel beeinflussen die Lage des Gleichgewichts deutlich. Aceton zeigte den größten Enaminisierungs-Effekt. Das Gleichgewicht der Tautomeren ist außerdem von der angewandten Konzentration abhängig.

Es konnte ferner gezeigt werden, daß auch Aldimine, wie das Hydratropa-aldimid, durch geeignete Lösungsmittel in die entspr. Enamine umgelagert werden können. W. Krabbe<sup>4)</sup> wies nach, daß Hydratropa-aldimid durch Acetylierung in Essigester in das N-Acetyl- $\beta$ -methyl- $\beta$ -phenyl-vinylamin übergeht.



Der Konstitutionswechsel tritt auch ohne chemische Umsetzung ein. So konnte aus Hydratropa-aldimin durch Umkrystallisieren aus Essigester das tautomere  $\beta$ -Methyl- $\beta$ -phenyl-vinylamin (Fp. 93°) erhalten werden. Die Rücklagerung des Enamins in das Imid erfolgt in Äther.

Zur Konstitutionsaufklärung des Enamins diente die Ozon-Spaltung, bei der Acetophenon und Formamid erhalten wurden. Ferner sprechen Molekularrefraktion und Raman-Spektrum für die angenommene Vinylamin-Struktur.

Das Stoffpaar Hydratropa-aldimid:  $\beta$ -Methyl- $\beta$ -phenyl-vinylamin ist der erste Desmotropiefall, der auf dem Gebiet der Imid-Enamin-Tautomerie aufgefunden wurde. Er zeigt, daß auch die Aldimide den Enaminen tautomer sind, weshalb die Tautomerie, einem Vorschlag von W. Krabbe<sup>5)</sup> entsprechend, als Imid-Enamin-Tautomerie bezeichnet wurde.

E. SCHRATZ, Münster i. W.: Die Ursachen der Gehaltsschwankungen bei Arzneimittelpflanzen und deren züchterische Bedeutung.

Der Wirkstoffgehalt der Arzneipflanzen ist ständigen Änderungen unterworfen. Verantwortlich für den Ausbildungsgrad der Wirkstoffe sind A) die genetische Konstitution des Individuums, B) der entwicklungsphysiologische Zustand, C) die Umwelt (klimatische und edaphische Faktoren). Während A die Grenzen des Ausbildungsgrades von vornherein festlegt, B die Bildung und Ansammlung der Wirkstoffe entsprechend dem Entwicklungszustand des Individuums bestimmt, bewirkt C fortwährende Abweichungen von dem durch A und B festgelegten regelmäßigen Gang. Gelegentliche Gehaltsbestimmungen ergeben somit nur Zufallswerte, die eine Charakterisierung verschiedener Rassen nicht zulassen.

Aufgabe ist es, die den Züchter allein interessierende genotypische Eigenart eines vorliegenden Pflanzenmaterials festzustellen. Sie wurde zu beantworten versucht zunächst hinsichtlich des Gehaltes an ätherischem Öl. Als Grundlage dienen im Laufe des Jahres durchgeführt ungefähr 6000 Bestimmungen an Einzelindividuen verschiedener Rassen und Arten.

An zahlreichen Variationskurven werden die Verhältnisse erörtert. Zunächst werden die Modifikationskurven einiger Populationen besprochen. Weiteren Einblick erhält man durch die variationsstatistische Bearbeitung verschiedener Klone. Ihre Variabilität ist allein auf die Wirkung von B und C zurückzuführen, wobei C die ausschlaggebende Bedeutung zukommt. Das Gesamtbild solcher Kurven ist gleich dem einer Population, jedoch ist die Streuung entspr. der genetischen Gleichartigkeit des Materials bedeutend eingengt. Die variationsstatistische Untersuchung verschiedener Klone zur gleichen Zeit (also unter gleicher Wirkung der Gruppe C und gleicher Klone zu verschiedenen Zeiten läßt weitere Erkenntnisse zu. Verschiedene Klone oder Rassen reagieren auf Veränderungen der Umweltbedingungen zwar gleichsinnig, aber in verschiedenem Grade.

Es lassen sich daher für verschiedene Rassen oder Klone keine charakteristischen Verhältniszahlen für einen bestimmten Inhaltsstoff angeben, da diese infolge der genetisch festgelegten verschiedenen Reaktionsfähigkeit auf die Umweltsbedingungen in verschiedenem Grade abgeändert werden. Jedoch wird die Reihenfolge bestimmter Rassen bezüglich ihres Gehaltes in allen Fällen beibehalten.

W. SALZER, Elberfeld: Chemoprophylaxe der Malaria<sup>6)</sup>.

Vortr. gab einen Überblick über die Vorstellungen, die heute über die Entwicklung der Sporoziten außerhalb der Erythrozyten bestehen (sog. E-Formen = exo-erythrozythäre Formen). Ein Kausalprophylaktikum der Malaria ist ein Stoff, der nach einer Sporoziteninfektion das Auftreten von Parasiten im Blut verhindert, und zwar infolge einer Einwirkung auf die E-Formen.

Die Verhältnisse bei 4-Oxy-chinoldin-Derivaten, die vom Vortr. zusammen mit Andersag und Timmler eingehend untersucht worden sind, wurden geschildert. An derartigen Verbindungen haben Kikuth und Mudrow-Reichenow im Vogeltest besonders hervorstechende Wirkungen auf die E-Formen gesehen, Wirkungen, die sich beim malariakranken Menschen allerdings nicht reproduzieren ließen. Die Gründe sind noch nicht aufgeklärt. Im Zusammenhang mit der Wirkung dieser Verbindungsklasse stehen sicher Tetrahydroacridone mit Malariawirksamkeit und vielleicht auch die von L. Fieser und Mitarbeitern sehr eingehend untersuchten 2-Oxy-naphthochinone, die in mancher Beziehung analoge Verhältnisse in der Beziehung von Konstitution und Wirksamkeit aufweisen.

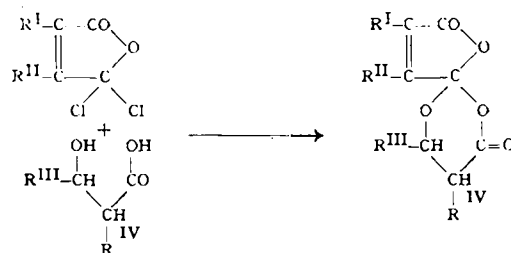
<sup>4)</sup> Ebenda 74, 1906 [1941].

<sup>5)</sup> Ebenda 74, 1892 [1941].

<sup>6)</sup> Vgl. diese Ztschr. 61, 49 [1949]; 60, 248, 256 [1948].

P. HAGEDORN, Münster i. W.: Über den Nachweis von  $\beta$ -Oxysäuren und  $\alpha,\beta$ -Dicarbonsäuren.

Ausgehend von der durch H. P. Kaufmann<sup>7)</sup> beschriebenen Umsetzung von 1 Mol  $\alpha,\beta$ -Dicarbonsäurechloriden mit 1 Mol Salicylsäure zu „Äther-Estern“ wurde gefunden, daß die gleiche Reaktion auch auf aliphatische  $\beta$ -Oxysäuren übertragen werden kann. Die Umsetzung erfolgt allgem. nach:



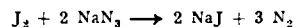
Es wurde deshalb weiter geprüft, ob die angegebene Reaktion für  $\beta$ -Oxysäuren spezifisch ist. Hierbei reagieren aber die ebenfalls möglicherweise „Äther-Ester“ bildenden  $\alpha$ -Oxysäuren mit  $\alpha,\beta$ -Dicarbonsäurechloriden zu symmetrischen Diestern. Desgleichen war die Reaktion auch für  $\alpha,\beta$ -Dicarbonsäurechloride spezifisch, so daß die Umsetzung als eine Nachweis methode für  $\beta$ -Oxysäuren und  $\alpha,\beta$ -Dicarbonsäuren angesehen werden kann. Das Reaktionsprodukt läßt sich durch Bestimmung der Säure- und Verseifungszahl identifizieren. Die Stabilität der Produkte wird erhöht, wenn eine der beiden Komponenten aromatisch ist. Der gleiche Reaktionsverlauf unter Bildung von „Iminoätherestern“ konnte auch bei der Umsetzung von o-Aminosäuren mit  $\alpha,\beta$ -Dicarbonsäurechloriden beobachtet werden, dagegen konnte bei Verwendung von o-Oxysulfonsäuren ein Ringschluß bisher nicht erreicht werden.

Die Umsetzung von Dinatriumsalicylat mit Phosgen führt zu dem schon von Tschischibabin erwähnten Benzodioxandion. Der Schmelzpunkt der Verbindung liegt jedoch nach Umkrystallisieren aus Äther 39° über dem angegebenen. Im Schmelzpunkt erfolgt Zersetzung unter Bildung eines polymeren Salicylsäure-Derivates und CO<sub>2</sub>. Die polymere Verbindung erstarrt beim Erkalten glasartig und läßt sich mit NaOH zu Natriumsalicylat verseifen. Bei rascher Destillation erfolgt Umlagerung zum Disalicylid unter gleichzeitiger Bildung von Xanthon.

W. AWE, Braunschweig: Über den Nachweis des Papaverins als Coralyn-Salz und des zweibindigen Schwefels in S-Heterocyclen.

Papaverin läßt sich nach Hörlein mit Sulfoessigsäure in einen gelben Farbstoff (Coralyn) überführen, dessen Konstitution nach W. Schneider als quartäres Hexadehydroberbiniumsalz zu definieren ist. Der Farbstoff fluoresziert so lebhaft, daß der Nachweis selbst mit 1 mg Papaverinbase oder Salz gelingt, wenn man mit Essigsäureanhydrid zum Sieden erhitzt und einige Tropfen Schwefelsäure hinzufügt. Mit UV-Lampe kann man den Nachweis noch mit wenigen  $\gamma$  Papaverin führen. Die Reaktion ist für Papaverin und andere Äther des Protopapaverins spezifisch.

Die Umsetzung zwischen Jod und Natriumazid:



verläuft unmeßbar langsam, wird aber nach Raschig durch S<sup>2-</sup> spontan ausgelöst. Dazu reicht selbst eine Konzentration von Schwefel-Ionen aus, wie sie Quecksilber-(II)-sulfid liefert, dessen Löslichkeitsprodukt  $3 \cdot 10^{-54}$  beträgt.

Wie Versuche zeigen, vermögen nicht nur organische Schwefel-Verbindungen mit den Atomgruppierungen  $-\text{C}-\text{S}-\text{H}$ ,  $\text{C}=\text{S}$ ,  $\text{C}-\text{S}-\text{C}$ , wie bekannt war, sondern auch Thioäther (Methionin) und S-Heterocyclen die Reaktion zu katalysieren. Wesentlich scheinen eine gewisse Wasserlöslichkeit und möglicherweise auch eine bestimmte Konfiguration zu sein, da wasserlösliche Thiazol-Verbindungen am wirksamsten sind, aber auch nicht spontan reagieren, sondern verzögert wirken. Diese verzögerte Wirkung, die aber auch nach weitgehender Reinigung der Verbindungen wahrnehmbar ist, schließt die Möglichkeit aus, daß die katalytische Wirksamkeit auf Verunreinigungen beruhen könnte. Die Reaktion wird an einigen Arzneimitteln wie dem Sulfathioharnstoff Badional, dem Sulfathiazol (Cibazol, Eleudron), dem Vitamin B<sub>1</sub> und dem Methionin (Thiomedon) demonstriert. Als Reagenz dient  $1/1000$  n-Jodlösung mit Zusatz von ein wenig Natriumazid. K. [VB 211]

## 5. Wissenschaftliche Tagung des Instituts für Lebensmitteltechnologie\*)

München, vom 14.-17. Juni 1950

Nach der Begrüßung der Teilnehmer durch den Institutsleiter, Doz. Dr. R. Heiss, eröffnete der Bayerische Staatsminister für Unterricht und Kultus, Dr. Dr. A. Hundhammer die Tagung und wies besonders auf die Bedeutung der Gemeinschaftsforschung hin.

H. D. CREMER, Mainz: Einfluß von Verarbeitung und Konservierung auf Bekömmlichkeit und Nährwert von Nahrungsmitteln.

Für die oft bei der Erhitzung und Lagerung auftretende Bräunung von Lebensmitteln ist die Maillard-Reaktion verantwortlich, die in einer Verbindung reduzierender Zucker mit Eiweiß besteht. Sie ist abhängig von Zucker-Art, Temperatur, Wassergehalt und pH-Wert und kann durch SO<sub>2</sub> unterdrückt werden. Zweckmäßig hergestellte Konserven sind häufig

<sup>7)</sup> Ber. dtsch. chem. Ges. 55, 282 [1922]; ebenda 56, 2508 [1923].

\*) Vgl. auch die Vortragsberichte in Chem.-Ing.-Technik (im Druck).