

Der Alkaloid-Gehalt des Blutungssaftes von *Nicotiana rustica* ist bei blühenden Pflanzen wesentlich geringer als bei solchen Exemplaren, die sich entwicklungsmäßig vor dem Blühstadium befinden oder die geegelt bzw. gegipfelt worden waren. Es ist sehr wahrscheinlich, daß die Alkaloid-Bildung in der Wurzel durch den Blühprozeß gehemmt wird.

K. RAMSHORN, Gatersleben: *Die Beteiligung sekundärer Pflanzenstoffe am Wuchsstoffkomplex.*

Mit Hilfe der Zylindermethodik wurde der Einfluß von Alkaloiden (Nicotin und Atropin) auf das Streckungswachstum von Haferkoleoptilen untersucht. Durch Alkaloid-Konzentrationen von 10^{-3} bis 10^{-4} läßt sich das Wachstum der Segmente deutlich hem-

men, während es bei niedrigeren Konzentrationen (bis zu 10^{-8} g/ml) gefördert wird. Die Wirkungskurven der Alkaloide ähneln derjenigen der β -Indolyllessigsäure, wenngleich der Grad der Förderung wesentlich schwächer ist. Bei gleichzeitiger Anwendung optimaler Auxin- und wechselnder Alkaloid-Mengen erweisen sich die Alkaloide im Optimumbereich als Synergisten der Indolyllessigsäure, im Hemmbereich als kräftige Antiauxine. Es wurde nachgewiesen, daß die beschriebene Wirkung des Nicotins nicht auf Verunreinigung des verwendeten Präparates mit Tabak-Nebenalkaloiden oder Indol-Derivaten zurückzuführen ist. Die mögliche physiologische Bedeutung der Alkaloide bei Wachstums- und Blühvorgängen der Pflanze wurde erörtert.

[VB 746]

Deutsche Pharmakologische Gesellschaft

Graz, 4.–6. September 1955

Auf der diesjährigen Tagung berichtete *R. Wagner*, München, über das Regelproblem in der Biologie. Er versteht unter Regelung ein Konstanthalten von biologisch wichtigen Zustandsgrößen im Zellstaat mittels Korrektur von Abweichungen durch Gegenmaßnahmen. Im Organismus ist das Wechselspiel von Erregung und Hemmung die Voraussetzung für das Einbalancieren auf einen bestimmten Sollwert einer konstant zu haltenden Regelgröße.

Beispiel: Blutdruckkontrolle mit Hilfe der Blutdruckzügler, welche die glatte Gefäßmuskulatur betätigen. Von der Empfindlichkeit des die Abweichung registrierenden Fühlers hängt die Unterschiedsschwelle, die Differenz jener Grenzwerte ab, auf die der Fühler eben noch nicht anspricht. Die Signale werden im Regelkreis nicht durch Amplituden-, sondern durch Frequenzmodulation gegeben. Zahlreiche biologische Regler messen nicht nur die Abweichung der Regelgröße vom Sollwert, sondern auch die zeitliche Änderung dieser Abweichung. Sie entsprechen damit den Vorhaltreglern der Technik. Technischen Reglern entsprechend können sich biologische Regler auf unterschiedliche Sollwerte einstellen. Beispiel: die Konstanterhaltung der Netzhautbeleuchtung mittels Pupilleneinstellung kann sich im Bereich sehr unterschiedlicher Lichtintensitäten abspielen. Diese Betrachtungen führen insofern über die bisherigen Vorstellungen vom regelnden Reflexgeschehen hinaus, als man heute die Regelung sich in Form geschlossener Funktionskreise vollziehen sieht. Das Funktionieren dieser Vorgänge im Sinne der technischen P-Regler hängt vom Erhaltenbleiben von Restreizen nach Vollzug von Regelungsvorgängen ab. Die Einstellung der Muskelkraft geschieht, je nachdem, ob von den jeweiligen Muskeleinheiten grobe oder fein abgestufte Muskelleistungen verlangt werden, entweder über Regler, die im Sinne der Auf-Zu-Regler funktionieren oder aber im Sinne des stetigen Reglers der Technik arbeiten. Soweit sich z. B. die Muskelkraft fortlaufend an Umweltkräfte anpassen muß, werden Regler in Anspruch genommen, deren Tätigkeit der von technischen Nachlauf- oder Folge-Reglern entspricht. Allen Reglern gemeinsam ist die Tendenz, jedem Leistungszuwachs entgegenzuwirken und den Zustand größtmöglicher Ruhe herzustellen. Eine Vermaschung von Regelungen, z. B. der Atmung, Thermoregulation, Osmoregulation, Einstellung des Blutzuckerspiegels, der Wasserstoffionen-Konzentration usw., die alle gleichzeitig nebeneinander ablaufen, findet sowohl in der Peripherie des Organismus als auch an zentraler Stelle statt, wo die Sollwerte der einzelnen Regelgrößen derart verstellt und aufeinander abgestimmt werden, daß sie im Interesse des Ganzen richtig zusammenspielen.

Über die Biochemie des Erregungsvorganges berichteten *R. Stämpfli*, Homburg-Saar und *A. Fleckenstein*, Heidelberg. *Fleckenstein* hält den Austausch von K^+ und Na^+ in Richtung des Diffusionsgefälles für den Primärvorgang bei der Muskel-erregung und -kontraktion; er verursacht elektrische Ladungsänderungen, wobei die Depolarisation der Membran zur Verkürzung führt, während sich die Fasern bei der Wiederaufladung in die Länge strecken. Durch restitutive Stoffwechselvorgänge wird Na^+ wieder eliminiert, K^+ ins Fasernere zurückresorbiert. Bei diesem aktiven Kationen-Transport hat die Umsetzung an energiereichem Phosphat anscheinend eine besondere Funktion zu erfüllen. Zwischen das elektrophysiologische Phänomen der Depolarisation und den mechanischen Akt der Kontraktion sei keine obligatorische Spaltung von ATP eingeschaltet. *Stämpfli*, der über den Erregungsvorgang am Nerven sprach, glaubt, daß das Wissen um die Biochemie des Erregungsvorganges durch die Ionen-theorie der Erregung nicht vergrößert worden ist und daß die „Erregung“ in dem von ihm skizzierten Sinne wohl nur zum kleinsten Teil als chemischer Vorgang betrachtet werden kann.

D. W. Woolley, New York, berichtete über Arzneimittel und Antimetaboliten. Unter Antimetaboliten werden Strukturanaloge von Stoffen verstanden, die im Stoffwechsel als Enzyme funktionieren. Sie können an den spezifischen Rezeptoren des lebenden Gewebes mit dem natürlichen Enzym in Wettstreit treten, seinen Platz besetzen, aber nicht seine Funktion erfüllen. Nach der Entdeckung des Antagonismus von Sulfanilamid und p-Aminobenzoesäure hat das systematische Suchen nach Antagonistenpaaren an Hand struktureller Analogien zur Entdeckung zahlreicher Antagonistenpaare wie Thiamin (Vitamin B_1): Pyri-thiamin, Folsäure: Aminopterin, Tyroxin: Tyroxinantimetabolit geführt. Kürzlich sind von *Shaw* mehrere Antimetaboliten des Serotonins (Oxytryptamin) hergestellt worden. Einer der aktivsten Vertreter dieser Gruppe ist das 2,5-Dimethylserotonin. Als natürlich vorkommender Antimetabolit des Serotonins wird das Alkaloid Harmin angesehen. Auch zwischen Yohimbin und Serotonin sowie zwischen einigen Mutterkornalkaloiden und Serotonin werden derartige Beziehungen vermutet.

Natürliche und synthetische oxytocische Substanzen wurden von *H. Tuppy*, Wien und *O. K. De Jongh*, Amsterdam, besprochen. *Tuppy* ging von der kürzlich *Du Vigneaud* und seinen Mitarbeitern gelungenen Synthese der Polypeptide Oxytocin und Vasopressin aus und zeigte, daß das reine Produkt nicht nur den Uterus stimuliert, sondern auch bei den Säugetieren eine milch-einschießende Wirkung hat. Das dem Oxytocin strukturell so ähnliche Polypeptid Vasopressin wirkt auf den Uterus 20mal schwächer als Oxytocin, ist aber dennoch ein starkes Oxytocikum.

Bei ihm steht die blutdrucksteigernde und antidiuretische Wirkung im Vordergrund, die das Oxytocin zwar auch, aber doch wesentlich schwächer besitzt. Durch die synthetische Herstellung von Oxytocin-ähnlichen Polypeptiden hat man Zwitter-substanzen erhalten, die pharmakologisch zwischen den beiden Hormonen stehen. Natürliche Varianten lassen sich vielleicht erhalten durch die Isolierung von Oxytocin aus Tierarten, die dem Menschen, bzw. Schwein und Rind nicht zu nahe verwandt sind. Aber auch aus Serum lassen sich durch Einwirkung von Pepsin Polypeptide erhalten, die oxytocische, vasopressorische und antidiuretische Wirkung besitzen. Auch andere proteolytische Fermente, z. B. Trypsin und Schlangengift, Kallikrein, ein Enzym aus Hunde-Urin, Renin, setzen Stoffe mit oxytocischer, allerdings recht schwacher Wirkung frei, das Bradykinin, Kallidin, Substanz K und Hypertensin. Sie entstehen aus der „Hyperten-sinogen“-Fraktion des Blutes. Vielleicht stellen sie Abschnitte einer Polypeptidkette dar. *De Jongh* unterscheidet zwischen zwei Typen von Oxytocika, dem, der die rhythmische Aktivität des Uterus erhöht (typischer Vertreter: Oxytocin) und dem, der den Uterus zur Dauerkontraktion bringt (typischer Vertreter: Secale-Alkaloide). Synthetische Produkte haben — wie die Secale-Alkaloide oft Berührung mit den Sympathicolytica. Derartige Stoffe sind: Phenoläther wie Graviton, Tastronin, einige Benzodioxane sowie das dem Tastronin nahestehende Thym-oxyäthyl-diäthyl-diamin, von dem die Antihistaminikörper ihren Ausgang nahmen. So wurden auch unter diesen, z. B. den Substanzen vom Äthylendiamin-Typ uterusaktive Stoffe gefunden. Einige Autoren sehen in der Piperidino-methyl-Konfiguration einiger Verbindungen ein wesentliches Kennzeichen oxytocischer Wirksamkeit, z. B. im (2-[Piperidino-methyl]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalin), aber auch unter Benzylpiperidinen, unter Verbindungen, die dem Ergobasin nachgebildet sind, wurden aktive Stoffe gefunden.

Da der β -Tetrahydronaphthylamin-Kern als wirkungsbestimmender Teil der Ergobasin-Molekel erkannt wurde, wurden β -Tetrahydronaphthylamin-Verbindungen ausgedehnt bearbeitet. (Besonders wirksam das 2-Amino-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin). Die Auffassung der Ergobasin-Molekel als geschlos-

senes 3-(Piperidyl(2)-methyl)-indol induzierte die Synthese und Prüfung zahlreicher Indole, von denen das 3-(2-Methyl)-indol am aktivsten war und am Kaninchen $\frac{1}{4}$ der Ergobasin-Wirkung besaß. Sein Wirkungscharakter gleicht aber eher dem Oxytocin als dem Ergobasin. Derivate des Chinolins erwiesen sich als wenig wirksam. Ein vollwertiges synthetisches Ersatzmittel für Oxytocin oder Ergometrin ist bis heute noch nicht bekannt.

Die Reindarstellung der blutgerinnungshemmenden Substanz der Blutegel, des Hirudins, gelang F. Markwardt, Greifswald. Es handelt sich um ein Polypeptid, dessen Molekulargewicht auf etwa 20000 geschätzt wird. Seine gerinnungshemmende Wirkung beruht auf seiner Fähigkeit, mit dem Thrombin des Blutes eine Verbindung einzugehen und dessen katalytische Fähigkeiten auszulöschen.

W. Leppla und C. v. Holt, Hamburg, haben das in *Blighia sapida* enthaltene Peptid Hypoglycin A kristallin dargestellt. 4–5 mg/100 g verursachten bei der nüchternen Ratte tiefe Hypoglykämie mit tödlichem Ausgang. Der Stoff greift möglicherweise in den Inkretmodus der B-Zellen der Langerhansschen Inseln im Sinne einer Förderung ein.

W. Vogt, Göttingen, untersuchte von den nach einer Antigen-Antikörperreaktion im Meerschweinendarm freiverdenden Wirkstoffen die „slow reacting substance“. Er fand ein Peptid, das sich gegenüber Desaminierung und bei Gegenstromverteilung wie Bradykinin (Rocha e Silva) verhielt.

E. Habermann und W. P. Neumann, Würzburg, konnten mit Hilfe von Ionenaustauschchromatographie das bisher für einen chemisch einheitlichen Eiweißkörper gehaltene Crotoxin aus dem Gift der brasilianischen Klapperschlange spalten. Das Phospholipoid-spaltende Prinzip ließ sich vom gemeintoxischen trennen. Die für das Haupttoxin des Schlangengiftes gehaltene Substanz wurde Crotaetin genannt.

Substitution von 1,3-Butylenglykol in 2- bzw. in 2- und 4-Stellung durch Methyl- oder Äthyl-Gruppen führt nach G. Bornmann, Münster, zu Verbindungen, von denen einige im Rattenversuch den Gallenfluß kräftiger steigerten als dehydrocholsaures Natrium in gleicher Dosis.

G. Kühn, Berlin, verglich die pharmakologische Wirkung des p-acetylamino benzolsulfosauren Salzes des N-Methyl-pyridins (P_1) mit der von Aminophyllin („Euphyllin“). 200 mg/kg P_1 steigerten die Diurese der Ratte wie 50 mg/kg Euphyllin. Die akute Toxizität von P_1 war geringer als die von Euphyllin.

J. D. Achelis und Mitarbeiter, Mannheim, berichteten über blutzuckersenkende Wirkung eines neuen substituierten Sulfanylharnstoffes, der gleichzeitig chemotherapeutisch wirksam ist. 2 g i.v. verabreicht, verursachen beim Menschen eine mehrere Stunden lang anhaltende Senkung des normalen Blutzuckerspiegels um 30–40%. Hypoglykämische Zustände lassen sich durch Glucose-Zufuhr beheben. Bei ersten klinischen Prüfungen hat man bei 70% der Diabetiker Insulin durch die Substanz ersetzen können.

A. Cerletti und H. Konzett, Basel, prüften die Anti-5-Oxytryptamin-(Anti-Serotonin)-Wirkung von Lysergsäure-diäthylamid und ähnlichen Substanzen. Stärker als Lysergsäure-diäthylamid waren die in 1-Stellung acetylierte Verbindung sowie Lysergsäure-diäthylamid, in das in 2-Stellung Brom oder Jod eingeführt wurde. Brom-Lysergsäure-diäthylamid verursacht – im Gegensatz zu Lysergsäure-diäthylamid – keine Veränderung von Bewußtsein und Psyche.

Nach M. Taeschler und E. Rothlin, Basel, übt das 3-Chlor-10-(2'-[N-methyl-piperidyl-2'']-äthyl)-phenothiazin-chlorhydrat qualitativ gleichartige aber schwächere zentrale Wirkung aus als Chlorpromazin (Megaphen).

R. Pulver, Basel, fand, daß einige Derivate der Aryl-cycloalkyl-carbonsäuren (Parpanit und einige strukturverwandte Verbindungen) die narkotische Wirkung von Barbitursäuren verstärken. Der Effekt kommt durch Hemmung des fermentativen Barbitursäure-Abbaues zustande.

E. Kreppl, Bonn und H. F. Zipf, Berlin, untersuchten die anästhetisierende Wirkung eines Dodecyl-polyglykoläthers (DO R 9) auf die Sensibilität der Dehnungsrezeptoren in der Lunge. Bei gleicher Toxizität und gleicher Dosierung wirkte DO R 9 i.v. 2–3 mal so intensiv und mehr als 10 mal so lange wie Procain.

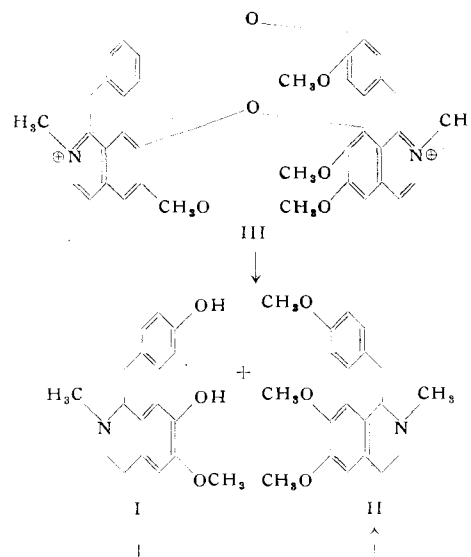
Z. Votava und J. Podvalová, Prag, fanden bei der Untersuchung der uterotischen Wirkung von substituierten N-Benzylpiperidinen und 3,4-Dimethoxybenzylaminen zwei besonders interessante Stoffe. N-(2-Oxy-5-methoxy)-piperidiniumchlorid hatte die stärkste uterotische Wirkung, erhöhte jedoch den Blutdruck. N-(3,4-Dimethoxybenzyl)-piperidiniumchlorid zeigte bei der klinischen Prüfung die besten Eigenschaften. [VB 752]

Chemisches Kolloquium der T.H. Braunschweig

am 28. November 1955

J. KNABE, Braunschweig: Die Konstitution des Phaeantharins, einer quartären Diphenylätherbase.

A. C. Santos isolierte 1951¹⁾ aus der Rinde von *Phaeanthus ebracteolatus* als Chlorid eine quartäre Base, die er Phaeantharin nannte, nachdem er zuvor aus der gleichen Droge eine zur Berberamin-Reihe gehörige, Phaeanthin bezeichnete tert. Base isoliert hatte. Auf Grund phylogenetischer Überlegungen und einiger Eigenschaften des Phaeantharins (Elementaranalyse¹⁾, optische Inaktivität, gelbe Färbung mit starkem Alkali) stellte F. v. Bruchhausen eine vorläufige Formel für das Phaeantharin auf. Nach den Untersuchungen des Vortr. ergibt Phaeantharin mit Lithiumalanat reduziert eine kristallisierte Verbindung, die neutrale Silbernitrat-Lösung reduziert. Konduktometrische Titration läßt zwei gleichwertige Stickstoff-Funktionen erkennen. Aus dem Vergleich des UV-Absorptionsspektrums mit denen von Modellsystemen ist zu schließen, daß im Phaeantharin höchstens eine 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-Struktur vorhanden sein kann. Das IR-Absorptionsspektrum läßt mindestens ein Isochinolinium-System erkennen. Aus allen Befunden geht hervor, daß Phaeantharin zwei Isochinolinium-Systeme enthalten muß. Zur weiteren Strukturaufklärung wurde Phaeantharin zur tert. Base hydriert und mit Natrium in flüssigem Ammoniak²⁾ in *p*,*l*-N-Methyl-coelaurin (I) und *p*,*l*-Artepavin-methyläther (II) gespalten. I ergab mit Diazomethan II, aus dem durch Hofmannschen Abbau



und anschließende Ozonisierung p-Methoxybenzaldehyd und 3,4-Dimethoxy-6-dimethylaminoäthyl-benzaldehyd (V) erhalten wurden. V konnte durch nochmaligen Hofmannschen Abbau in 3,4-Dimethoxy-6-vinyl-benzaldehyd übergeführt werden, der mit einem authentischen Präparat identisch war. Demnach ist es sehr wahrscheinlich, daß dem Phaeantharin die Formel III zukommt.

am 5. Dezember 1955

H. D. ERMSHAUS, Braunschweig: Die thermische Spaltung von Kohlenwasserstoffen bei Atmosphärendruck.

Vortr. berichtete über Versuche zur thermischen Spaltung von Kohlenwasserstoffen, insbes. von Kogasin II zu niederen Olefinen. Aus einer Arbeit von M. Kainka³⁾ war bekannt, daß für eine gute Olefin-Ausbeute bei der thermischen Spaltung von verdampften Ölen außer der Temperatur vor allem die Verweilzeit und die Konzentration der entstandenen Spaltgase bestimmend sind. Zur Erzielung einer guten Ausbeute muß die Verweilzeit kurz und die Verdünnung durch Inertgase hinreichend groß sein. Vortr. hat jetzt an Stelle von verdampftem Öl zerstäubtes Öl in der gewünschten Weise gespalten. Die Apparatur bestand aus einem Stahlrohr, das innen mit einem Knallgasbrenner beheizt war und zur Vermeidung von Wärmeverlusten auch noch eine Außenheizung hatte. Obgleich die Verweilzeiten sehr hoch gehalten werden mußten, konnte ohne Zusatz von Verdünnungsgas eine Olefin-Ausbeute (Äthylen, Propylen, Butylen) von 47 Gew.% des umgesetzten Öles erhalten werden. Auch unter den hier ange-

¹⁾ A. C. Santos, Arch. Pharm. Ber. dtsch. pharm. Ges. 284, 360 [1951].

²⁾ M. Tomita, J. pharm. Soc. Japan 71, 226 [1951].

³⁾ M. Kainka, unveröffentl.