

4, 4'''-Diamino-2''-methyl-5''-isopropyl-p-disazo-benzol (XXIII).

0,4 g des zuvor beschriebenen Di-acetamino-Körpers (XXII) werden mit einer Lösung von 0,65 g Kaliumhydroxyd in 10 cm³ Alkohol eine Stunde auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Man engt ein, nimmt die Substanz in Benzol auf, filtriert und überschichtet die konz. Benzollösung mit Petroläther. Allmählich krystallisieren 0,27 g dunkelrote Krystalle des Diamino-disazo-Körpers (XXIII); Smp. 177°, Ausbeute 83% der Theorie.

3,778 mg Subst. gaben 9,870 mg CO₂ und 2,245 mg H₂O

2,329 mg Subst. gaben 0,460 cm³ N₂ (14,5°, 738 mm)

C₂₂H₂₄N₈ Ber. C 71,00 H 6,45 N 22,55%

Gef. „ 71,25 „ 6,65 „ 22,77%

Zur Kondensation mit Nitrosobenzol wurden 0,2 g dieses Diamins in 5 cm³ Eisessig gelöst, mit 0,5 g Nitrosobenzol (ber. 0,11 g) versetzt und 20 Minuten im kochenden Wasserbad erwärmt. Nach Erkalten wurde der abgesaugte schwarzbraune Niederschlag mit 20 cm³ kochendem Alkohol ausgewaschen, wodurch man 0,2 g oder 68% der Theorie an rotbraunem Pulver vom Smp. 211—216° erhielt. Durch mehrmaliges Umkrystallisieren aus Toluol erhielt man die violettroten Nadelchen des 2'''-Methyl-5'''-isopropyl-p-tetrakis-azobenzols (XXI) vom Smp. 226°. Die Mischprobe ergab keine Schmelzpunktserniedrigung mit dem obigen Präparat, das direkt aus Dinitroso-cymol und 2 Molekeln Amino-azobenzol dargestellt war.

Universität Basel, Anstalt für Organische Chemie.

162. Untersuchungen über die Hemmung der durch Histamin bewirkten Kontraktion und der anaphylaktischen Reaktion durch Iminokörper

von W. Jadassohn, H. E. Fierz und H. Vollenweider.

(26. VIII. 44.)

Zweck dieser Arbeit war die Untersuchung der Zusammenhänge zwischen chemischer Konstitution und Wirkung einiger Iminokörper in bezug auf die Hemmung der durch Histamin bewirkten Uteruskontraktion und der anaphylaktischen Reaktion. Die bereits vorhandenen Forschungsergebnisse auf diesem Gebiet sollten durch quantitative Untersuchungen erweitert werden.

Untersuchungen auf diesem Gebiet erscheinen in verschiedener Hinsicht wichtig:

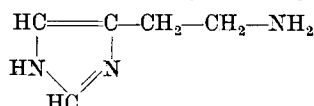
1. wegen der grossen Bedeutung des Histamins für Physiologie und Pathologie,

2. wegen der heute angenommenen Beziehungen des Histamins zu anaphylaktischen bzw. anaphylaktoiden Reaktionen,

3. weil biologische Hemmungsreaktionen allgemein in der normalen und pathologischen Physiologie eine grosse Rolle spielen; es sei hier nur an den heute viel diskutierten Antagonismus zwischen der p-Aminobenzoesäure („Vitamin H“) und den Derivaten des Sulfanilamids erinnert.

Anschauungen über die Bedeutung des Histamins.

Es besteht heute ganz allgemein die Ansicht, dass das Histamin, β -Imidazolyl-äthylamin in der Biologie eine grosse Rolle spielt.



Man hat sich dementsprechend sehr viel mit diesem biogenen Amin beschäftigt. Man ersieht z. B. aus dem Buch von *Guggenheim*¹⁾, bei was für Vorgängen im Organismus dem Histamin eine Rolle zugeschrieben wird. Hier seien, basierend auf den Ausführungen von *Guggenheim*, folgende erwähnt:

Histamin soll den arteriellen und venösen Blutstrom und den Lymphfluss verändern. Es soll den Abtransport von Stoffwechselschlacken fördern. Es soll die Ermüdung von Muskeln vermeiden. Die Gefahr des Verblutens soll durch eine vermehrte Histaminolyse oder eine verminderte Histaminbildung verringert werden (Wichtig bei der Geburt!). Histamin reizt die Magendrösen; durch zu starke Histaminreizung sollen Magengeschwüre entstehen. Histaminmobilisation soll bei Operations-, nervösem und traumatischem Schock, Vergiftungen und Überanstrengung eine Rolle spielen. Bei experimentellem Ileus und bei experimenteller Peritonitis soll das Histamin ein wichtiger Faktor sein. Bei der Durchblutung der Haut, bei Erythemen und urticariellen Symptomen soll es von „aus-schlaggebender“ Bedeutung sein. Über die Rolle des Histamins für Ultraviolett- und Röntgenstrahlenwirkung, ferner über seine Bedeutung bei Verbrennungen, bei Urticaria factitia und Kälteurticaria wird diskutiert. Bei der Wirkung von Schlangen- und Bienen-giften, Bakterientoxinen usw. soll die Mobilisation von Histamin ein wesentlicher Faktor sein.

Von besonderer Bedeutung ist die Theorie, die die allergischen Reaktionen auf Histaminwirkung zurückführt. Man stellt sich vor, dass durch die Antigen-Antikörperreaktion Histamin freigemacht wird. Welch grosse Bedeutung dieser Theorie beigemessen wird, ergibt ein Blick in die Allergieliteratur der letzten Jahre.

Die Hemmung der Histaminkontraktion durch Iminokörper.

Der in *Tyrode*- oder *Ringer*-Lösung überlebende Meerschweinchendarm oder -Uterus wird durch Zusatz einer sehr geringen Menge Histamin (beim Uterus 0,2—5 γ auf 50 cm³ Lösung = 1:10000000 — 1:250000000) zur Kontraktion gebracht.

Es gelingt durch vorherigen Zusatz bestimmter Stoffe zum *Tyrode*-Bad, diese Kontraktion zu verhindern. Als hemmende Verbindungen kommen z. B. in Frage: Formaldehyd, Urethane, Nicotintartrat, Atropin kombiniert mit Nicotintartrat, substituierte Amino-alkyl-phenoläther, einige Aminosäuren und aliphatische Polyamine. Die meisten dieser Verbindungen hemmen nicht nur die Histaminkontraktion, sondern auch die anaphylaktische Schockkontraktion und die Kontraktion durch Acetylcholin.

Wir wollen in folgenden die Untersuchungen von *Edlbacher*, *Jucker* und *Baur* und diejenigen von *Ackermann* und *Wasmuth* näher darlegen, da sie für die vorliegende Arbeit den Ausgangspunkt bildeten.

Edlbacher, *Jucker* und *Baur*²⁾ haben die Beobachtung gemacht, dass es gelingt, „die kontrahierende Wirkung des Histamins auf den Meerschweinchendünndarm zu verhindern, wenn man dem *Tyrode*-Bad von 50 cm³ einige Minuten vorher 1 cm³ einer halbmolaren Lösung neutralisiertes Arginin zugibt. Histidin und Cystein hatten denselben

¹⁾ *M. Guggenheim*, Die biogenen Amine. 3. Aufl. (1940).

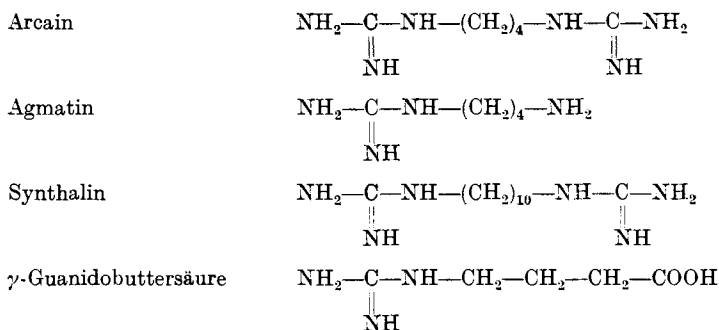
²⁾ *Z. physiol. Ch.* **247**, 63 (1937).

Effekt, während Lysin und die übrigen Aminosäuren wirkungslos waren“ (*Ackermann*). Diese Hemmung soll sehr spezifisch für die Histaminkontraktion sein, indem *Rothlin* bei der Nachprüfung der Versuche von *Edlbacher* und Mitarbeitern fand, „dass die Darmkontraktion, die durch Acetyl-cholin hervorgerufen wird, durch Arginin nicht beeinflusst wird, während eine gleich stark wirkende Histaminlösung in ihrer Wirkung fast ganz oder ganz zum Verschwinden gebracht wird“ (*Edlbacher*).

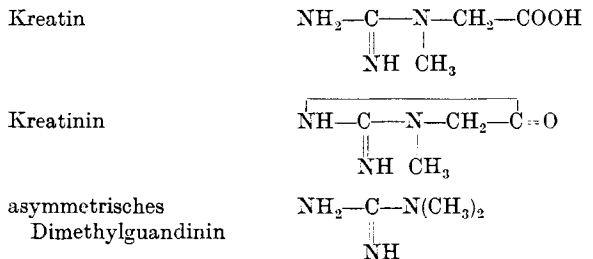
Diese Versuche wurden von *Ackermann* und *Wasmuth*¹⁾ weiter ausgedehnt. Dabei wurden folgende Ergebnisse erhalten:

1. Arginin hemmt auch im Verbande der Eiweissmolekel (*Clupein*, *Sturin*).

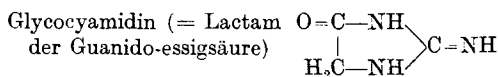
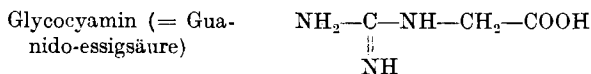
2. Guanidinderivate hemmen nur dann, wenn der die Seitenkette tragende Stickstoff noch ein substituierbares Wasserstoffatom enthält. So wirken z. B. hemmend:



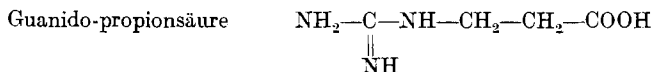
während folgende Substanzen versagten:



3. Die hemmende Wirkung kam ausserdem nicht zustande, wenn sich in der Nähe der Iminogruppe Sauerstoff befand, wie z. B. beim

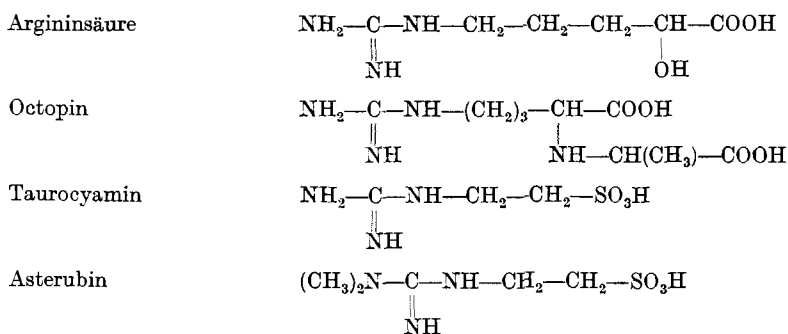


und bei der

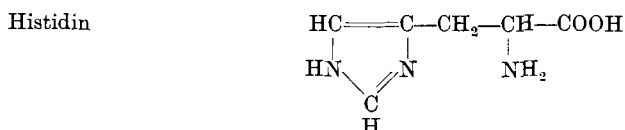


oder wenn die Seitenkette einen besonders sauren Charakter hatte wie z. B. bei folgenden Stoffen:

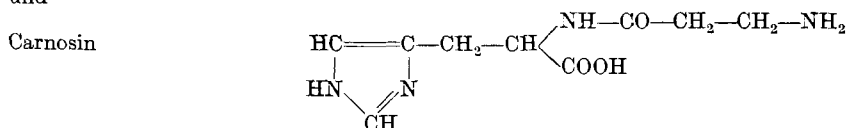
¹⁾ Z. physiol. Ch. **259**, 28 (1939).



4. Imidazolderivate hemmten auch nur, wenn wie beim

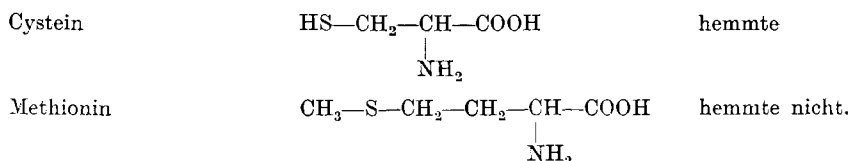


und

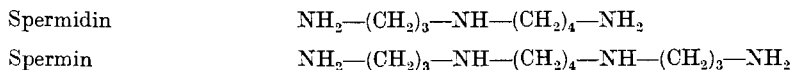


der Iminowasserstoff des Rings nicht substituiert war.

5. Eine ähnliche Rolle (wie der Wasserstoff der Iminogruppe) schien der Wasserstoff der Sulfhydrylgruppe zu spielen:

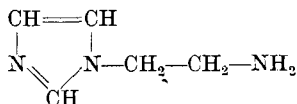


6. Hemmend wirkten auch einige aliphatische, nicht vom Guanidin abstammende Polyamine, so z. B. die folgenden Stoffe:



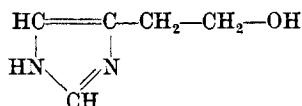
Neben diesen Feststellungen weisen *Ackermann* und *Wasmuth* auf folgende bereits früher bekannte Tatsache hin:

Damit das Histamin und seine gleich wirkenden Derivate ihre kontrahierende Wirkung auf den glatten Muskel entfalten können, scheint es notwendig, dass das Iminowasserstoffatom des Kerns nicht substituiert ist (1-Aminoäthyl-imidazol



ist völlig wirkungslos), während Änderungen an der Seitenkette des Histamins die kontrahierende Wirkung nicht verschwinden lassen, solange die Seitenkette keinen Sauerstoff enthält.

β -Imidazolyl-äthylalkohol



und

Histidin (Formel S. 1387).

wirkten beide nicht histaminartig, was auf die hindernde Wirkung des Sauerstoffs in der Seitenkette zurückgeführt wird.

Auf Grund dieser Feststellungen stellten *Ackermann* und *Wasmuth* folgende Theorie über die Histaminwirkung und deren Hemmung durch Iminokörper auf:

Beim Histamin und den ihm pharmakologisch ähnlichen Derivaten ist zwischen dem Teil der Molekel, der die Wirkung bedingt, und derjenigen Gruppe, die die biologische Angriffsmöglichkeit gibt, zu unterscheiden. Die Wirkung ist abhängig vom Imidazolkern, für seine Verankerung muss als biologischer Angriffspunkt die Iminogruppe frei sein.

„Die hemmende Wirkung der oben genannten Stoffe beruht auf ihren Iminogruppen, die durch eine Art Massenwirkung die biologische Anheftung der Iminogruppe des Histamins verhindern, wodurch dieser Körper seine starke pharmakologische Wirkung nicht mehr entfalten kann. Warum aber diese Verdrängung nicht entfernt in äquimolekularem Verhältnis verläuft, sondern nur bei sehr erheblichem Überangebot des hemmenden Stoffes, bleibt dabei ungeklärt.“

Ebenso ungeklärt erscheint es uns, warum auch die Sulfhydrylgruppe des Cysteins hemmend wirkt, da diese doch sonst ganz andere Eigenschaften als die Iminogruppe hat.

Eigene Versuche.

Um weitere Aufschlüsse über die Hemmung der durch Histamin bedingten Kontraktion durch Iminogruppen enthaltende Stoffe zu erhalten, mussten quantitative Versuche gemacht werden, wie sie bisher in der Literatur nicht veröffentlicht wurden, d. h. es musste festgestellt werden, welche Menge des Hemmungsstoffes nötig ist, um die Kontraktion durch eine bestimmte Histaminmenge zu verhindern. Daraus sollte sich ergeben, ob die hemmende Wirkung der von *Ackermann* und *Wasmuth* untersuchten Stoffe stark von Stoff zu Stoff verschieden ist, ob z. B. das Hemmungsvermögen mit der Anzahl der Iminogruppen wächst (was nach der Theorie der oben Genannten möglich wäre).

Zuerst wurden die schon von den erwähnten Autoren untersuchten Stoffe Arginin und Arcain geprüft. Es zeigte sich (siehe Tabelle I und Figg. A und B), dass Arcain viel wirksamer ist als Arginin. Es könnte dies damit erklärt werden, dass Arcain doppelt so viele Iminogruppen enthält wie Arginin. Wenn jede Iminogruppe wirken würde, müsste Arcain etwa doppelt so wirksam sein wie Ar-

ginin. Dies ist aber nicht der Fall. Arcain wirkt mehr als 10 mal so stark wie Arginin, wenn man Lösungen gleicher Molarität vergleicht. Die schwache Wirkung des Arginins kann auf den Einfluss des Sauerstoffs (oder der Carboxylgruppe) zurückgeführt werden (vgl. S. 1386).

Nach dieser Feststellung wurden andere Iminokörper geprüft, um weitere Zusammenhänge zwischen chemischem Bau und hemmender Wirkung aufzudecken.

Es war naheliegend, die einfachsten Iminoverbindungen auf ihr Histaminhemmungsvermögen zu prüfen, um zu sehen, ob schon diese imstande sind, die „biologische Anheftung der Iminogruppe des Histamins“ zu verhindern.

Die Versuche¹⁾ mit Dimethylamin, β , β' -Dichlor-diäthylamin, Dibutylamin, Äthylimin, 1,2-Propylenimin, Piperidin und Piperazin ergaben, dass diese Stoffe (bzw. ihre Hydrochloride) in grösseren Konzentrationen auf den Uterus selbst kontrahierend wirkten, während sie in kleineren Dosen die Histaminkontraktion nicht zu hemmen vermögen. Di-isoamylamin wirkte hemmend; es traten aber so häufig Kontraktionen auf, die nach 5 Minuten noch nicht abgeklungen waren, dass weitere Versuche im Hinblick auf den Versuchstierverbrauch unterlassen werden mussten.

Die höheren aliphatischen sekundären Amine, wie z. B. das n-Di-octylamin konnten wegen der zu geringen Löslichkeit ihrer Salze in der *Tyrode*-Lösung bei der Versuchstemperatur (37°) nicht geprüft werden.

Guanidin und Aminoguanidin ergaben selbst Kontraktionen oder waren unwirksam.

Von besonderer Bedeutung sind die Ergebnisse mit Spermidin, Spermin, Triäthylentetramin und Äthylentrimethylenäthylentetramin, da diese Stoffe, insbesondere die drei letzteren, analog gebaut sind und sich so Schlüsse über die Bedeutung von Molekellänge und Abstand zwischen den NH-Gruppen ziehen lassen (siehe Figg. A und B).

Vergleichen wir Spermidin und Triäthylentetramin, so sehen wir, dass ersteres etwas wirksamer ist, trotzdem es nur eine Iminogruppe enthält, während das Triäthylentetramin deren zwei besitzt.

Betrachten wir die Versuche mit Triäthylentetramin und Äthylentrimethylenäthylentetramin. Die beiden Stoffe unterscheiden sich nur darin, dass der letztere eine Methylengruppe mehr zwischen den Iminogruppen besitzt als der erstere. Die grössere Wirksamkeit der zweiten Verbindung muss also dieser Tatsache zugeschrieben werden. Der Einfluss dieser einen Methylengruppe lässt sich verschieden erklären:

1. durch die Vergrösserung der Kettenlänge der Molekel,
2. durch die Vergrösserung des Abstandes zwischen den Iminogruppen.

Vergleichen wir diese beiden Stoffe mit Spermin, so sehen wir, dass sich Äthylentrimethylenäthylentetramin in seiner Wirkung sehr dem Spermin nähert, das ja wiederum analog gebaut ist, aber drei Methylengruppen mehr enthält, wovon eine zwischen den Iminogruppen. Dies legt den Gedanken nahe, dass nicht die längere Kette

¹⁾ Siehe Tabelle I.

an sich, sondern der grössere Abstand zwischen den Iminogruppen die bessere Wirksamkeit bedingt¹⁾.

Die durch Kondensation von Äthylendiamin mit Äthylenbromid erhaltenen höhermolekularen „Äthylenbasen“ („Fraktion I“ und „Fraktion II“), von denen ja (wie im chemischen Teil näher ausgeführt wird) zuerst angenommen wurde, sie stellten Ketten und Ringe der allgemeinen Formeln,

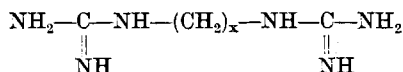
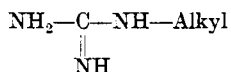


und



dar, lassen sich in ihrer Wirkung nicht vergleichen, da sie aus einem Gemisch verschiedener Amine bestehen. (Mit primären, sekundären und tertiären Aminen, Ketten und Piperazinderivaten).

Vergleiche und Schlüsse über die Bedeutung der einzelnen Gruppen bei Arcain und Spermin, die ja ungefähr gleich stark wirken, lassen sich wegen des andern Baues der beiden Stoffe nicht ziehen. Um die Zusammenhänge bei den Guanidinderivaten aufzuklären, müssten auch hier gleich gebaute, homologe Reihen, wie z. B. die folgenden



untersucht werden.

Zusammenfassend sei folgendes festgestellt:

Verschiedene Iminokörper hemmen die Histaminreaktion sehr verschieden stark. Dabei kommt es sicher nicht allein auf die Zahl der Iminogruppen an, denn erstens haben wir festgestellt, dass Substanzen mit gleich viel Iminogruppen sehr verschieden stark hemmen (vgl. Spermin und Triäthylen-tetramin) und zweitens haben wir gesehen, dass eine Substanz mit nur einer Iminogruppe (Spermidin) sogar noch etwas wirksamer ist als eine Substanz mit zwei Iminogruppen (Triäthylen-tetramin). Dabei haben wir, das müssen wir speziell hervorheben, nur Substanzen verglichen, die keine andern Gruppen als CH_2 , NH und NH_2 enthielten.

Auf die Bedeutung unserer Feststellungen für die Theorie von *Ackermann* und *Wasmuth* wollen wir erst eingehen, nachdem wir die weiteren Untersuchungen der beiden Autoren, sowie unsere eigenen, über die Hemmung der anaphylaktischen und der Acetyl-cholin bzw. Cholin-Reaktion durch Iminokörper dargelegt haben.

¹⁾ Die Bedeutung des Abstandes zwischen den Iminogruppen für das verschiedene Verhalten der beiden Stoffe lässt sich auch aus folgender Tatsache ersehen:

Triäthylen-tetramin, Tetraäthylen-tetramin, Trimethylen-diamin und andere Amine geben in wässriger Lösung mit wenig Lösung eines Kupfersalzes eine charakteristische tiefblaue Farbe, während Äthylen-trimethylen-äthylentetramin eine rotviolette Farbe gibt (ähnlich wie die Biuretreaktion). (Vgl. *van Alphen*, R. 55, 836 (1936)).

Die Hemmung der anaphylaktischen Reaktion durch Iminokörper.

Ackermann und *Wasmuth* haben, ausgehend von den Untersuchungen von *Rothlin*, grossen Wert auf die Feststellung gelegt, dass Iminokörper die Histaminkontraktion spezifisch hemmen, d. h. dass durch andere Stoffe (z. B. Cholin und Acetyl-cholin) ausgelöste Muskelkontraktionen durch Iminogruppen enthaltende Stoffe nicht beeinflusst werden. Diese Spezifität ist ja auch die Grundlage der oben angeführten Theorie von *Ackermann* und *Wasmuth* über die Hemmung der Histaminkontraktion durch Iminokörper.

Durch die Annahme einer solchen Spezifität ergab sich für die genannten Autoren die Möglichkeit, die Histamintheorie der Anaphylaxie zu überprüfen. Sie haben dies getan und haben festgestellt, dass die anaphylaktische Schockkontraktion durch Iminokörper in derselben spezifischen Weise wie die Histaminkontraktion unterdrückt wird¹⁾. Dies schien zu beweisen, dass die anaphylaktische Reaktion auf freiwerdendem Histamin beruht.

Die Hemmung der anaphylaktischen Reaktion durch Arginin wurde von *Fierz*, *Jadassohn* und *Pfanner*²⁾ nachgeprüft. Die Versuche wurden, wie es in unserem Laboratorium üblich ist, nicht am Darm, sondern am Uterus des Meerschweinchens ausgeführt. Die Vorbehandlung erfolgte mit Tetanusserum. Es gelang, die anaphylaktische Reaktion auf Tetanusserum mit Arginin, wenn auch nur mit grossen Dosen und nicht regelmässig, zu unterdrücken.

Eigene Versuche.

Ebenso wie bei den Histaminbestimmungsversuchen haben wir nun auch bei den Anaphylaxie-Versuchen die Untersuchungen von *Ackermann* und *Wasmuth* dadurch erweitert, dass wir die zur Hemmung notwendigen Mengen der verschiedenen Stoffe ermittelt haben.

Nach der Histamintheorie der Anaphylaxie war zu erwarten, dass ein Stoff, der die Histaminkontraktion schon in kleinen Dosen hemmt, auch die anaphylaktische Reaktion wirksam hemmen würde.

Die quantitativen Versuche ergaben nun aber, dass zwischen dem Hemmungsvermögen für die Histaminkontraktion und für die anaphylaktische Kontraktion keine Parallelität besteht. Es zeigte sich sehr deutlich, dass ein Stoff, der die Histaminkontraktion sehr gut hemmt, wie z. B. das Arcain, bei der Hemmung der anaphylaktischen Reaktion viel weniger wirksam ist als ein anderer, wie z. B. das Triäthylen-tetramin, das für die Histaminkontraktionshemmung viel weniger wirksam ist als das Arcain. (S. Tabellen I und II).

¹⁾ Z. physiol. Ch. **260**, 155 (1939).

²⁾ Helv. **24**, 5 (1941).

Da, wie die in unserem Laboratorium bestätigten Versuche von *Ackermann* und *Wasmuth* bewiesen haben, nicht nur die Histamin-, sondern auch die anaphylaktische Reaktion durch Iminokörper gehemmt wird, erscheint die Histamin-Theorie der Anaphylaxie bewiesen, vorausgesetzt, dass die Iminokörper ausschliesslich die Histaminreaktion hemmen.

Das von uns festgestellte Fehlen einer Parallelität zwischen dem Grad der Wirkung verschiedener Iminokörper auf die Histaminreaktion einerseits und die anaphylaktische Reaktion andererseits spricht gegen die Histamintheorie der Anaphylaxie.

Es besteht hier also ein Widerspruch und dies hat uns veranlasst, die Spezifität der Histaminhemmung durch Iminokörper erneut zu untersuchen.

Die Spezifität der Histaminhemmung durch Iminokörper.

Wie schon früher (siehe S. 1386 und 1391) angeführt wurde, bildete die durch Versuche verschiedener Autoren gestützte Annahme, dass die Iminokörper die Histaminkontraktion spezifisch hemmen, die Grundlage der Theorie von *Ackermann* und *Wasmuth* über den „Mechanismus“ der Histaminhemmung.

Wir haben verschiedene Substanzen (z. B. auch das Spermin) in dieser Richtung untersucht (siehe Tabelle IV) und haben festgestellt, dass es gelingt (im *Schultz-Dale*'schen Versuch), mit den Dosen, mit denen man anaphylaktische Reaktionen unterdrücken kann, auch die Pituglandol- und, was im Hinblick auf die früheren Untersuchungen wichtig ist, auch die Cholin- und Acetyl-cholinkontraktion zu unterdrücken.

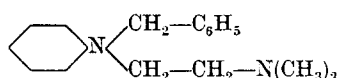
Die Feststellung, dass Iminokörper, im Gegensatz zu früheren Angaben, die Histaminreaktion nicht spezifisch hemmen, ist in verschiedener Hinsicht bedeutungsvoll.

Die Theorie von *Ackermann* und *Wasmuth* über den Mechanismus der Histaminwirkung und über die Hemmung dieser Wirkung durch Iminokörper ist erschüttert. Beim Acetyl-cholin haben wir keine Iminogruppe, deren Verankerung durch die Iminogruppe der hemmenden Körper verhindert werden könnte. Die Theorie ist erschüttert, aber nicht einwandfrei widerlegt. Schliesslich kann der Mechanismus der Histaminhemmung und der Acetyl-cholinhemmung durch Iminokörper ein ganz verschiedener sein.

Aus unseren Versuchen ergibt sich ohne weiteres, dass die Feststellung einer Hemmung der anaphylaktischen Reaktion durch Iminokörper nicht mehr als Beweis für die Histamintheorie der anaphylaktischen Reaktion herangezogen werden darf. Ein solcher Schluss wäre

nur statthaft, wenn die Iminokörper Histamin spezifisch hemmen würden.

Von verschiedenen Autoren (*Farmer*¹⁾, *Staub* und *Bovet*²⁾ und *Halpern*³⁾) wurden Substanzen beschrieben, die keine Iminokörper sind und die die Histaminreaktion und auch die anaphylaktische Reaktion hemmen. *Ackermann* und *Wasmuth* glauben, dass diese Substanzen sich von den Iminokörpern prinzipiell dadurch unterscheiden, dass sie die Histaminwirkung nicht spezifisch hemmen. Dieser prinzipielle Unterschied fällt jetzt dahin. Einzelne hemmende Substanzen, die keine Iminokörper sind (wir erwähnen speziell das „Antergan“ (*Halpern*), das jetzt im Handel ist),



sind sehr viel wirksamer als die Iminokörper. Jenen wird sich jetzt wohl mit Recht das Interesse zuwenden. Für die weitere Forschung über die Wirkung dieser Substanzen sind aber wahrscheinlich die Feststellungen, die durch die Untersuchung der Wirkung von Iminokörpern gewonnen wurden, wertvoll. Wir denken speziell an die Feststellung, dass eine die Histaminwirkung besonders gut hemmende Substanz nicht auch besonders gut anaphylaxiehemmend sein muss, et vice versa. Dieses Resultat lässt sich, wie wir betont haben, mit der Histamintheorie der Anaphylaxie kaum vereinbaren.

Experimenteller Teil.

Hemmung der Histaminkontraktion.

Die Versuche wurden nicht am Darm, sondern am Uterus des Meerschweinchens durchgeführt, da *Schultz-Dale*'sche Versuche in unserem Laboratorium an diesem Organ durchgeführt werden und da *Fierz*, *Jadassohn* und *Pfanner* gezeigt haben, dass sich auch am Uterus die Hemmung der Histaminkontraktion durch Iminokörper sehr gut nachweisen lässt.

Nachdem der Uterus mit Pituglandol auf seine Reaktionsfähigkeit geprüft worden war, wurde die auf Histaminhemmung zu untersuchende Substanz zugegeben (in wenig Wasser gelöst und mit Salzsäure auf Lackmus neutralisiert). Wir liessen sie während 5 Minuten einwirken. Bei einigen Substanzen traten manchmal Kontraktionen auf, die oft von selbst wieder abklangen. War der Uterus nach 5 Minuten entspannt, so gaben wir auf die 50 cm³ Badeflüssigkeit (*Tyrode*-Lösung) 0,01 mg Histaminhydrochlorid (*Hoffmann-La Roche*) in 1 cm³ Wasser gelöst, zu. (Diese Dosis löst immer eine Kontraktion aus, wenn keine hemmende Substanz gegeben wird.) Wurde durch die vorher zugesetzte Substanz die Histaminkontraktion verhindert, so wurde die Badlösung durch neue *Tyrode*-Lösung ersetzt. Histaminzusatz erzeugte nun wieder eine Kontraktion.

¹⁾ J. Immunol. (Am.) **33**, 9 (1937).

²⁾ C. r. Soc. Biol. **124**, 547 (1937); **125**, 818. (C. **1939**, I, 465).

³⁾ Therapeutische Umschau, I. Jahrg., Heft 1, S. 16 (1944).

Tabelle I.
Histaminhemmung.

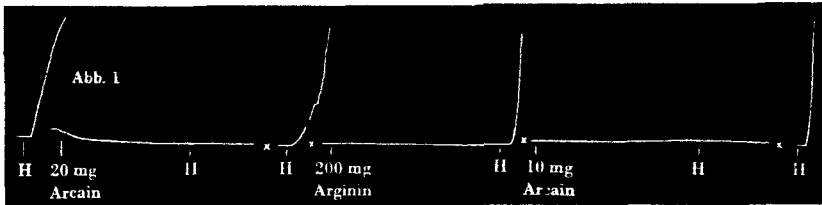
Substanz Formel	Menge in mg	mol	Resultate
Dimethylamin: $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	180 90 45 22,5	0,08 0,04 0,02 0,01	K — — —
Diäthylamin: $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}$	146 73 36,5	0,04 0,02 0,01	K K —
Dichlordiäthylamin: $(\text{ClC}_2\text{H}_4)_2\text{NH}$	71 35,5	0,01 0,005	K —
Dibutylamin: $(\text{C}_4\text{H}_9)_2\text{NH}$	64,5 32 16 6,5 0,6	0,01 0,005 0,0025 0,001 0,0001	K K K K — —
Äthylenimin: $\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{NH} \end{array}$	43 21,5	0,02 0,01	K —
1,2-Propylenimin, Piperidin und Piperazin verhielten sich gleich wie die obigen Stoffe.			
Di-isoamylamin: $((\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2)_2\text{NH}$	156 78 44 38,6 19,3 9,6 4,8 2,4	0,02 0,01 0,0056 0,005 0,0025 0,00125 0,00062 0,00031	+ + + + — + K — K — K —
(Guanidinsulfat): $\begin{array}{c} (\text{NH}_2-\text{C}-\text{NH}_2) \frac{1}{2} \text{H}_2\text{SO}_4 \\ \parallel \\ \text{NH} \end{array}$	628 314 157 78	0,08 0,04 0,02 0,01	K — — —
Aminoguanidin: $\begin{array}{c} \text{NH}_2-\text{C}-\text{NH}-\text{NH}_2 \\ \parallel \\ \text{NH} \end{array}$	74 18,5	0,02 0,005	K K
Spermidin: $\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}_2$	65 54 43 33 22	0,009 0,0075 0,0059 0,0045 0,003	+ + + + + — — — + + + + + + + — — — + + + + + + + — — + — — — — — —

Tabelle I (Fortsetzung).

Substanz Formel	Menge in mg	mol	Resultate
Spermin:	101	0,01	+++
$\text{NH}_2 \cdot (\text{CH}_2)_3 \cdot \text{NH} \cdot (\text{CH}_2)_4 \cdot \text{NH} \cdot (\text{CH}_2)_3 \cdot \text{NH}_2$	60	0,006	++
	50	0,005	+- - - - - + + + + + + +
	25	0,0025	+ ± ± + +
	17	0,0017	- ± + + +
	8	0,0008	- - - - -
Triäthylen-tetramin:	146	0,02	++++
$\text{NH}_2 \cdot (\text{CH}_2)_2 \cdot \text{NH} \cdot (\text{CH}_2)_2 \cdot \text{NH} \cdot (\text{CH}_2)_2 \cdot \text{NH}_2$	102	0,014	++++
	73	0,01	+ + + - - - + - + + + + + +
	37	0,005	+ + - - - - - - -
	22	0,003	- - - - -
Äthylen-trimethylen-äthylen-tetramin:	80	0,01	+++++
$\text{NH}_2 \cdot (\text{CH}_2)_2 \cdot \text{NH} \cdot (\text{CH}_2)_3 \cdot \text{NH} \cdot (\text{CH}_2)_2 \cdot \text{NH}_2$	40	0,005	+ ± - + + + +
	24	0,033	+ - - + + -
	8	0,001	- - - - -
Äthylenbasen, „Fraktion I“	159	—	++
Sdp. 165—175°, 1 mm Hg	80		+ + + + + + +
	64		++
	48		+ - - + + + +
	32		- ± - ± ± ± +
	16		- - - - - - -
Äthylenbasen, „Fraktion II“	210	—	- + + + +
Sdp. 200—240°, 0,2—0,5 mm Hg	135		+ - - - - + ± ± ±
	68		- - - + - - -
	34		- - - - - - -
Arcain:	320	0,0418	+
$\text{NH}_2 \cdot \text{C} \cdot \text{NH} \cdot (\text{CH}_2)_4 \cdot \text{NH} \cdot \text{C} \cdot \text{NH}_2$	160	0,0209	+
$\begin{array}{c} \parallel \\ \text{NH} \end{array} \quad \quad \quad \begin{array}{c} \parallel \\ \text{NH} \end{array}$	80	0,0104	+
	40	0,0052	+
	20	0,0026	± + + + + (Abb. 1)
	10	0,0013	± + + ± - (Abb. 1)
	5	0,0007	- ± -
	2,5	0,0003	-
Arginin:	830	0,0954	++
$\text{NH}_2 \cdot \text{C} \cdot \text{NH} \cdot (\text{CH}_2)_3 \cdot \text{CH}(\text{NH}_2) \cdot \text{COOH}$	590	0,0678	- +
$\begin{array}{c} \parallel \\ \text{NH} \end{array}$	410	0,0471	++ -
	340	0,0391	+ - - + - - + + +
	200	0,0229	+ ± - - - (Abb. 1)
	160	0,0184	- + + + - - - + - -
	100	0,0115	- -

In der Tabelle I bedeutet:

- +: Die betreffende Substanz verhindert die Histaminkontraktion des Uterus.
- : Die Histaminkontraktion wird nicht verhindert.
- ±: Die Kontraktion findet statt, ist aber deutlich abgeschwächt.
- K: Kontraktion durch die auf Hemmung zu prüfende Substanz, Uterus nach 5 Min. nicht entspannt, keine Histaminzugabe.
- mg: Milligramm Substanz, freie Base!
- mol: molare Konzentration der Hemmungssubstanz in der Tyrode-Lösung.



H = 0,01 mg Histaminhydrochlorid. x = Spülen.

Die Resultate der Stoffe mit hemmender Wirkung wurden in den Figuren A und B graphisch dargestellt. Das Di-isoamylamin konnte wegen der geringen Anzahl brauchbarer Versuche nicht aufgenommen werden.

Arcain, Arginin, Spermidin und Di-isoamylamin (resp. deren Hydrochloride oder Phosphate) wurden von der Firma *F. Hoffmann-La Roche & Co.* bezogen. Dichlordiäthylamin, Triäthylentetramin, Äthylentrimethylenäthylentetramin und die höheren Äthylbasenfraktionen wurden von uns dargestellt. Die übrigen geprüften Verbindungen stammen von verschiedenen Firmen.

Graphische Darstellungen über die Versuche zur Hemmung der Histaminkontraktion.

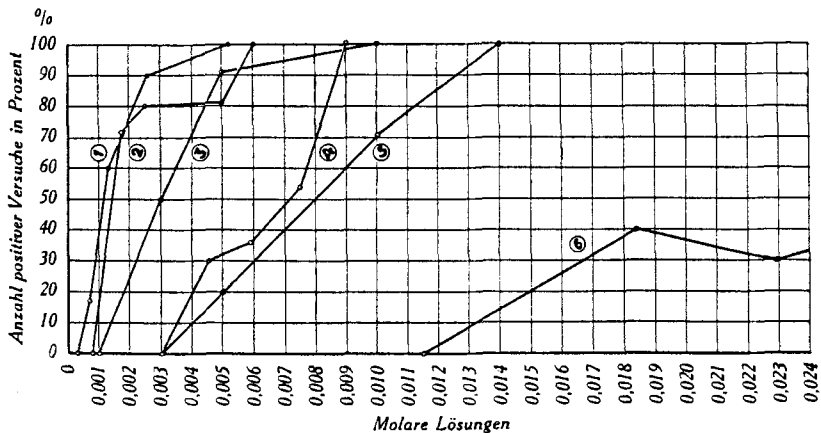


Fig. A.

Vergleich molarer Mengen.

- | | |
|-------------------------------------|----------------------|
| ① Arcain | ④ Spermidin |
| ② Spermin | ⑤ Triäthylentetramin |
| ③ Äthylentrimethylenäthylentetramin | ⑥ Arginin |

Bei der grossen Schwierigkeit der Reindarstellung der Polyäthylenpolyamine ist es möglich, dass das Triäthylen-tetramin und das Äthylen-trimethylen-äthylentetramin noch geringe Mengen höher siedender Amine enthalten. Da aber diese höher siedenden Produkte (die in den Versuchen als „Fraktion I“ und „Fraktion II“ bezeichneten Substanzen enthalten diese zum grössten Teil) nicht wesentlich besser oder sogar schlechter („Fraktion II“) wirkten als das Triäthylen-tetramin (bezogen auf Gewichtsmengen), scheint es unwahrscheinlich, dass die Wirkung des in den *Schultz-Dale*'schen Versuchen verwendeten Triäthylen-tetramins und des homologen Trimethylenderivate durch geringe Mengen höherer Amine spürbar beeinflusst wurde.

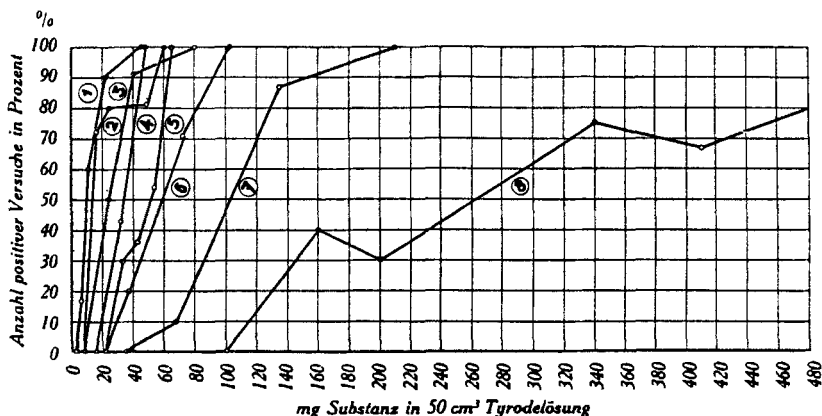


Fig. B.

Vergleich der Gewichtsmengen.

- | | |
|---------------------------------------|-------------------------------------|
| ① Arcain | ⑤ Spermidin |
| ② Spermin | ⑥ Triäthylen-tetramin |
| ③ Äthylen-trimethylen-äthylentetramin | ⑦ Äthylenbasen 200–240°/0,2–0,5 Hg. |
| ④ Äthylenbasen 165–175°/0,1 Hg. | ⑧ Arginin |

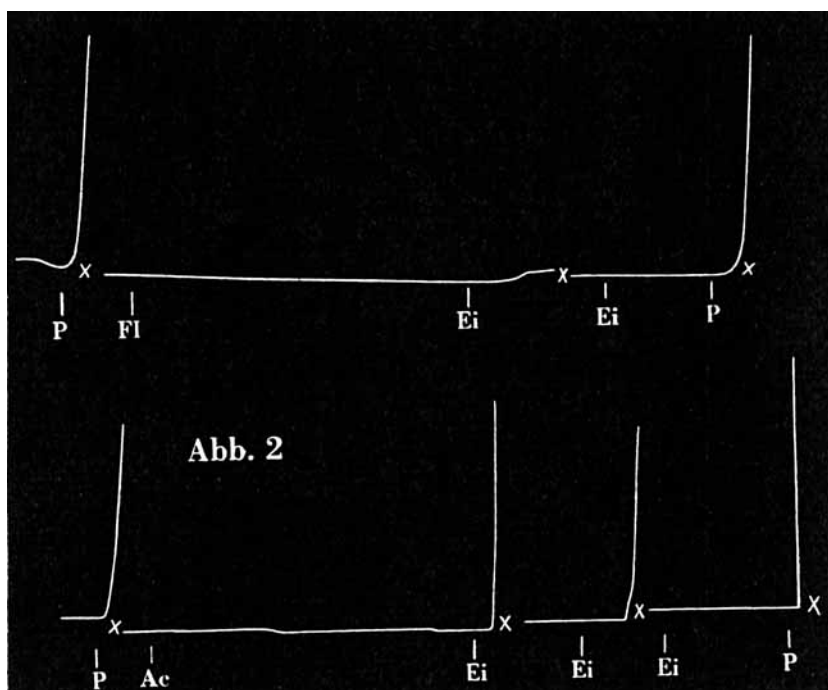
Anmerkung zu den Figuren A und B.

Die Umrechnung in Prozente soll nicht etwa den falschen Eindruck erwecken, die Zahl unserer Versuche für jede Konzentration der verschiedenen geprüften Substanzen läge in dieser Grössenordnung. Sie geschah nur, um die Versuche mit den verschiedenen Stoffen vergleichen zu können, trotzdem für die verschiedenen Dosen die Anzahl der Versuche nicht die gleiche war, und um ein anschauliches Bild über die Verhältnisse zu erhalten. Die Anzahl positiver Versuche (Hemmung der Histaminreaktion) für eine Dosis einer bestimmten Substanz wurde durch die Anzahl der Versuche, die mit dieser Dosis gemacht worden war, dividiert und das Ergebnis in Prozente umgerechnet. Nicht ganz eindeutige Hemmungen (in der Tabelle I mit \pm bezeichnet) wurden halb gerechnet.

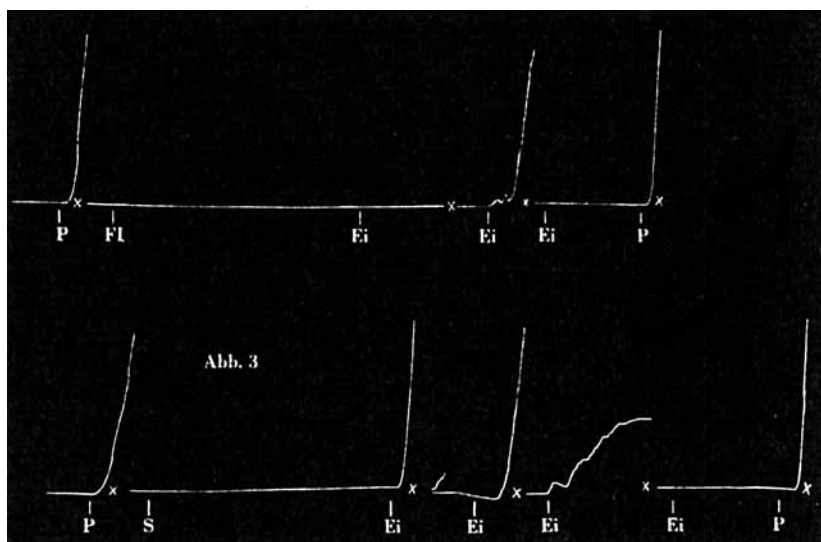
Die Unstetigkeit einiger Kurven rührt von der zu geringen Versuchszahl her, so dass sich Ungleichheiten im Tiermaterial usw. zu wenig ausgleichen.

Hemmung der anaphylaktischen Reaktion.

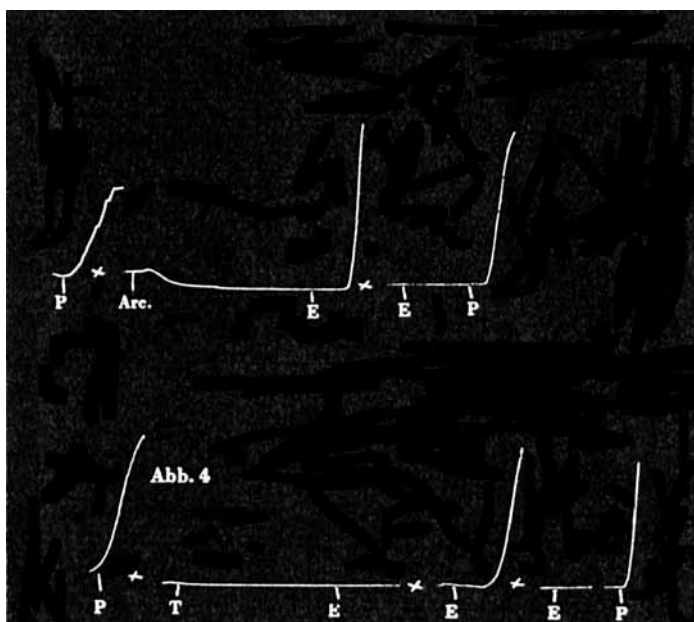
Die Untersuchungen erfolgten auch hier im *Schultz-Dale*'schen Versuch am Meerschweinchenuterus. Zur Sensibilisierung der Meerschweinchen wurde Eiklarlösung verwendet. Die Versuche wurden in gleicher Weise wie bei der Histaminkontraktionshemmung durchgeführt, statt Histamin wurde Eiklarlösung gegeben.



Meerschweinchen No. 285: Versuch vom 21. 7. 42.
 Vorbehandelt am 11. 7. 42 mit 1 cm³ Eiklarlösung 1:10
 FI = 159 mg Äthylenbase, Fraktion I., Sdp. 165—175°/0,1 mm Hg
 Ac = 344 mg Arcain Ei = 1 cm³ Eiklarlösung 1:10 P = 1 cm³ Pituglandol 1:250



Meerschweinchen No. 297: Versuch vom 21. 7. 42.
 Vorbehandelt am 11. 7. 42 mit 1 cm³ Eiklarlösung 1:10
 FI = 159 mg Äthylenbase, Fraktion I., Sdp. 165—175°/0,1 mm Hg
 S = 300 mg Spermin Ei = 1 cm³ Eiklarlösung 1:10 P = 1 cm³ Pituglandol 1:250



Meerschweinchen No. 448: Versuch vom 9. 10. 42.
Vorbehandelt am 30. 10. 42 mit 1 cm³ Eiklarlösung (E) 1:10.

Arc = 300 mg Arcain (= 470 mg Arcainsulfat)

T = 300 mg Triäthylen-tetramin

Tabelle II.

Hemmung der anaphylaktischen Reaktion.

Substanz	mg	mol	Resultate
Arcain:	380	0,044	--
	350	0,041	-----
	300	0,035	-----
	178	0,021	---
	89	0,011	---
	43	0,005	-
Arginin:	495	0,057	--
	414	0,0473	--
	165	0,019	-
Spermin:	300	0,03	---
	250	0,025	-
	200	0,02	--
	119	0,012	--
	101	0,01	---
	80	0,008	--

Tabelle II (Fortsetzung).

Substanz	mg	mol	Resultate
Äthylenbasen, „Fraktion I“: Sdp. 165—175°/0,1 mm Hg	159	—	+++
	118		+++
	80		—
Triäthylen-tetramin:	300	0,04	+++++
	200	0,027	++
	150	0,0204	--
	100	0,013	—
Äthylen-trimethylen-äthylentetramin:	200	0,024	+ - + + -
	150	0,018	+ - +
	120	0,015	++
	100	0,012	++
	60	0,007	—

Erklärung zur Tabelle II siehe bei Tabelle I, S. 1396; + bedeutet hier entsprechend: Die anaphylaktische Kontraktion wurde unterdrückt. Die Formeln der Verbindungen stehen in der Tabelle I.

Besonders beweisend für die Überlegenheit einiger Substanzen im Anaphylaxie-hemmungsversuch ist der Vergleich verschiedener Stoffe an den beiden Uterushörnern des gleichen Tieres. Sie sind in Tabelle III zusammengestellt.

Tabelle III.

Anaphylaxie-Versuche mit verschiedenen Substanzen
am gleichen Tier.

MS-Nr.	Substanz	mg	mol	* Resultat	Substanz	mg	mol	* Resultat
299	Äthylenbasen	159	—	+	Arcaïn	86	0,01	—
203	Fraktion I	159		+	Arcaïn	86	0,01	—
285	„	159		+	Arcaïn	344	0,04	— **
297	„	159		+	Spermin	300	0,03	— ***
1775	Äthylen-	100	0,012	+	Spermin	119	0,012	—
1499	trimethylen-	100	0,012	+	Spermin	200	0,02	—
1745	äthylentetramin	120	0,015	+	Spermin	300	0,03	+
726	Arcaïn	350	0,041	+	Arginin	495	0,057	— §
448	Triäthylen-tetramin	300	0,04	+	Arcaïn	300	0,035	— §§

MS-Nr.: Nummer des Meerschweinchens.

* S. Anmerkung S. 1396.

** S. Abbildung S. 1398.

*** S. Abbildung S. 1398.

§ Wie aus Tabelle II ersichtlich ist, hemmte Arcaïn in den meisten Versuchen in dieser Konzentration nicht.

§§ s. Abbildung S. 1399.

Hemmung der Acetyl-cholinkontraktion.

Die Versuche wurden in der gleichen Weise wie die Histaminhemmungsversuche durchgeführt. (Abb. 5, S. 1402).

Tabelle IV.

Hemmung der Acetyl-cholinkontraktion.

Acetyl-cholinmenge mg	Sperminmenge mg	Resultate
0,005	60	—
0,05	300	+
0,05	240	+
0,05	120	±
0,05	60	—
0,1	300	+++
0,1	240	+
0,1	120	—
0,1	60	±
0,2	300	+ ± + ±
0,2	240	+
0,2	120	±
0,2	60	—
Acetyl-cholin mg	Äthylen-trimethylen- äthylentetramin)	Resultate
0,05	320	+
0,05	160	--
0,05	80	--
0,05	40	—
0,05	20	--
0,1	Arcaïn 300	÷

Chemischer Teil.

Allgemeines.

Zur Darstellung von Substanzen mit mehreren Imino- und Aminogruppen, wie sie für die vorliegenden Untersuchungen gebraucht wurden, konnten hauptsächlich zwei Verfahren angewandt werden. Das erste besteht in der Reaktion von Äthylenchlorid (oder -bromid) mit wässrigem oder alkoholischem Ammoniak, das zweite in der Kondensation von Äthylenbromid (oder einem anderen α, ω -Dibromalkan) mit Äthylendiamin. Beide Reaktionen wurden schon von A. W. Hofmann¹⁾ um 1870 beschrieben. Seither wurde das Gebiet von verschiedener Seite bearbeitet; so von Kraut²⁾, Harries³⁾ (war früher Mitarbeiter von A. W. Hofmann), Fargher⁴⁾, F. G. Mann⁵⁾, J. van Alphen⁶⁾ und F. Rosenthal⁷⁾.

¹⁾ B. 3, 762 (1870); B. 4, 666 (1871).

²⁾ A. 212, 251 (1882).

⁴⁾ Soc. 117, 1351 (1920).

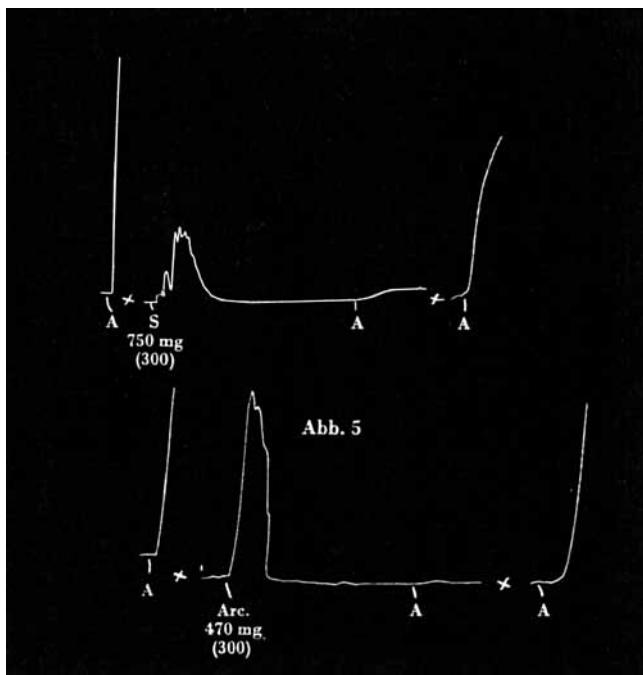
³⁾ A. 294, 350 (1897).

⁵⁾ Soc. 1934, 461.

⁶⁾ R. 55, 412 (1936); 55, 835 (1936); 56, 343 (1937).

⁷⁾ Diss. Bern, 1935.

Besonders bei der Reaktion zwischen Äthylenhalogenid und Ammoniak ist eine grosse Anzahl verschiedener aliphatischer und heterocyclischer Stoffe gefunden worden, von denen hier nur die wichtigsten, das Äthylendiamin, das Diäthylen-triamin, das Triäthylen-tetramin, und das Piperazin genannt seien. Neben anderen niedermolekularen Verbindungen entstehen höhermolekulare Verbindungen, die zum Teil erst im Hochvakuum destillierbar, zum Teil aber auch im Hochvakuum bei über 250° nicht flüchtig sind.



Meerschweinchen No. 838: Versuch vom 7. 2. 44. (s. S. 1401).

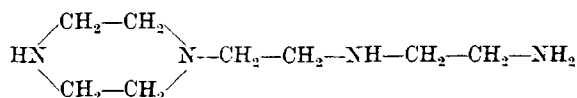
A = 0,1 mg Acetyl-cholin

Arc = Arcainsulfat (mg Arcain)

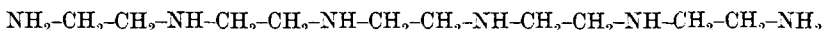
S = Sperminphosphat (mg Spermin)

Diese höher kondensierten Produkte sind zum grössten Teil noch nicht aufgeklärt und werden bei der grossen Anzahl verschiedener Verbindungen, die sich bei der Reaktion bilden können, kaum trenn- und untersuchbar sein.

Einfacher liegen die Verhältnisse bei der Reaktion zwischen Äthylenhalogenid und Äthylendiamin (oder einem homologen Alkylhalogenid). Die Möglichkeiten der Bildung verschiedener Stoffe sind beschränkt, so kann z. B. das Diäthylen-triamin hier nicht entstehen. Aber auch hier bilden sich sehr viele höhere Amine, von denen bisher nur ein Teil erforscht ist. (Vgl. *Rosenthal, van Alphen, A. W. Hofmann*). Bei der Kondensation zwischen Äthylenbromid und Äthylendiamin will *Rosenthal* neben Triäthylen-tetramin vielgliedrige Ringe gefunden haben von der allgemeinen Formel $(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH})_x$, während *van Alphen* am Stickstoff substituierte Piperazinderivate fand, z. B. das Tetraäthylen-tetramin:



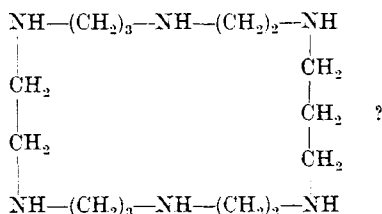
Lineare Ketten wie z. B. das Penta-äthylen-hexamin:



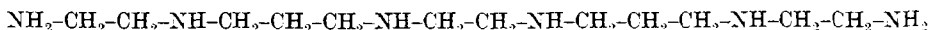
wurden bisher nicht gefunden, trotzdem die Bildung dieses Stoffes theoretisch denkbar wäre.

Die höher siedenden Kondensationsprodukte stellen höchstwahrscheinlich ein Gemisch der verschiedensten Verbindungen dar: lineare und verzweigte Ketten, Piperazinderivate, Netze bildende Ketten und Netze bildende Piperazinderivate.

Bei der Kondensation von Äthylendiamin und Trimethylenbromid will *Rosenthal* neben dem Äthylen-trimethylen-äthylentetramin auch einen vielgliedrigen Ring folgender Formel gefunden haben:



Van Alphen fand bei dieser Kondensation lineare Ketten wie z. B. das Triäthylen-bis-trimethylenhexamin



Bei dieser Kondensation kann sich kein Piperazinring bilden, es müssten 7-Ringe entstehen, da sich aber allgemein 6-Ringe am leichtesten bilden, ist es einleuchtend, dass hier sich eher lineare Produkte finden.

Bei unseren Versuchen wurde nach dem 2. Verfahren gearbeitet, da bei diesem, wie oben angeführt, weniger Stoffe entstehen, und diese somit leichter trennbar sind. Ausserdem lässt sich der Vorgang technisch einfacher durchführen. (Das 1. Verfahren erfordert ein Druckgefäß und braucht sehr viel Ausgangsmaterial zur Gewinnung der höheren Basen.)

Da wir nach Kenntnis der Versuche *Rosenthal's* annahmen, die höheren Fraktionen der Äthylenbasen seien lineare Ketten, oder einfache gebaute vielgliedrige Ringe und enthielten also viele Imino-Gruppen, beschränkten wir uns anfänglich auf die Prüfung der verschiedenen Fraktionen auf ihr Histamin-Hemmungsvermögen, um zu sehen, ob das Hemmungsvermögen einer Verbindung mit der Anzahl Iminogruppen der Molekel wächst. Stickstoff- und Molekulargewichts-Bestimmungen und wiederholte fraktionierte Destillationen zeigten aber später die Uneinheitlichkeit dieser Fraktionen.

Darstellung des Triäthylen-tetramins und der andern Äthylenbasen.

In einen mit Rückflusskühler versehenen Rundkolben wurden 160 g Äthylendiaminhydrat (2 Mol) und 500 cm³ Alkohol gebracht. In die Mischung wurden im Laufe einer halben Stunde 200 g Äthylenbromid (1,06 Mol) in Portionen zugegeben. (Der sofortige Zusatz der ganzen Menge bewirkt durch die rasch eintretende Reaktion eine starke Erwärmung und stürmisches Überkochen der Reaktionsmischung). Die Mischung wurde nun zur Vervollständigung der Reaktion 1 ½ Stunden auf dem Wasserbad gekocht. Nach dem Abkühlen lag ein dicker Krystallbrei vor.

Nun wurden 140 g festes Kaliumhydroxyd zugesetzt und auf dem Wasserbad 400 cm³ Alkohol abdestilliert. Der Rückstand, ein Gemisch von Kaliumbromid und wasserhaltigen Äthylenbasen, wurde durch Abnutschen getrennt und das Kaliumbromid mit ca. 30 cm³ 50-proz. Kalilauge nachgewaschen. Das Filtrat wurde wieder mit festem Kaliumhydroxyd versetzt, worauf sich 3 Phasen bildeten: festes Kaliumbromid, wässrig-alkoholische Kalilauge mit gelöstem Kaliumbromid und noch wasser- und alkoholhaltige Äthylenbasen. Das feste Kaliumbromid wurde abgenutscht und die beiden Flüssigkeits-

schichten im Scheidetrichter getrennt. Die Basenschicht wurde noch dreimal mit festem Kaliumhydroxyd weitgehend entwässert, es wurden so ca. 205 g einer gelbgefärbten, an der Luft rauchenden Flüssigkeit erhalten.

Bei gewöhnlichem Druck wurden bei 100—130° ca. 110 g Destillat erhalten. Dieses bestand zum grössten Teil aus unverändertem Äthylendiaminhydrat.

Der Rückstand, ca. 95 g, wurde der Destillation im Vakuum im *Brassel*-Kolben unterworfen. Bei 12 mm Druck stieg der Siedepunkt von 45° an, zuerst destillierte noch Äthylendiaminhydrat. Bei ca. 50° schieden sich im Kühlrohr Krystalle von Piperazin aus. Die Siedetemperatur stieg nun rasch auf 150°, und blieb dann fast konstant. Von 150—152° wurden ca. 20 g einer leicht gelb gefärbten, wasserklaren Flüssigkeit erhalten. (Weitere Reinigung dieser Fraktion siehe weiter unten.) Dann stieg der Siedepunkt wieder ziemlich gleichmässig. Der Rückstand wurde im *Brassel*-Kolben der Destillation im Hochvakuum unterworfen. Der Siedepunkt stieg rasch auf ca. 100°. Die Fraktion von 102—110° wurde gesondert aufgefangen: ca. 12 g (ca. 0,1 mm Hg).

Der Siedepunkt stieg nun wieder ziemlich rasch gegen 160°, ohne längere Zeit konstant zu bleiben. Die Fraktion von 165—175°/0,12 mm Hg wurde abgetrennt: ca. 10 g.

Nun wurde im Salpeterbad weiter destilliert. Die Siedetemperatur stieg ziemlich gleichmässig. Bei einer Badtemperatur von 260—310° wurde die Fraktion von 200 bis 240°/0,2—0,5 mm Hg erhalten: ca. 7 g. Bei dieser Temperatur traten im Kühlrohr und in der Vorlage weisse Nebel auf und der Druck stieg von 0,2 auf 0,5 mm Hg. Wahrscheinlich fand teilweise Zersetzung des Rückstandes statt.

Im Kolben blieb ein dunkelbrauner, sehr viskoser Rückstand.

Die Fraktion 150—152°/12 mm Hg wurde nochmals im Vakuum destilliert. Nach einem geringen Vorlauf (Kryställchen im Kühlrohr, Piperazin?) destillierte fast alles zwischen 153 und 157°/13 mm Hg: ca. 18 g.

$C_4H_{14}N_4$ (Triäthylen-tetramin)	Ber. N 38,36%	Mol.-Gew. 146
	Gef. „ 37,99%	„ 143 (Gefriermethode)

Diese Fraktion stellt also das Triäthylen-tetramin dar, dies enthält nach *van Alphen* noch $\frac{1}{2}$ Mol H_2O gebunden.

Mit metallischem Natrium wurde das noch vorhandene Wasser entfernt. Eine nochmalige Destillation ergab einen sehr geringen Vorlauf bis 143°/10 mm, eine Hauptfraktion von 144—147°/10 mm Hg und sehr wenig braunen Rückstand.

Die Fraktion 102—110°/0,1 mm Hg stellt eine viskose Flüssigkeit dar. Die Analyse ergab 36,62% Stickstoff und die Molekulargewichtsbestimmung ein Molekulargewicht von 171.

Die Fraktion 165—175°/0,12 mm Hg ist auch sehr viskos. Sie enthält 34,47% Stickstoff, die Molekulargewichtsbestimmung ergab 226. (In den biologischen Versuchen mit „Fraktion I“ bezeichnet, ohne nochmalige Destillation verwendet.)

Stickstoffgehalt und Molekulargewicht stimmen mit keinem der in Frage kommenden Stoffe überein, die beiden letzten Fraktionen stellen wahrscheinlich Gemische dar. Sie wurden nicht weiter untersucht.

Die Fraktion 200—240°/0,2—0,5 mm Hg wurde als „Fraktion II“ direkt für die biologischen Versuche verwendet.

Bei einem andern Kondensationsversuch mit den gleichen Mengenverhältnissen an Ausgangsmaterial konnten die beim ersten Versuch erhaltenen Fraktionen der Destillation im Hochvakuum nicht mehr erhalten werden. Die Siedetemperaturen zeigten ein anderes Bild. Die nochmalige Destillation der Fraktion ca. 150—160°/0,04 mm Hg ergab deren Uneinheitlichkeit: der Siedepunkt stieg von 133°/0,08 auf 183°/0,15 mm Hg.

Wahrscheinlich bilden sich bei der Kondensation je nach den Bedingungen, wie die Dauer der Mischung der Komponenten, Erhitzungsart usw. nicht immer die gleichen Mengen an verschiedenen Kondensationsprodukten. Dadurch erklären sich zum Teil die Widersprüche in den verschiedenen Publikationen. (Vgl. *Rosenthal* und *van Alphen*, loc. cit.)

Die fraktionierte Destillation, besonders im Vakuum, ist mit grossen Schwierigkeiten verbunden. Wahrscheinlich bilden sich konstant siedende Gemische. Die hohe Viskosität der höher kondensierten Produkte begünstigt Siedeverzüge und erschwert die Trennung im Fraktionieransatz des Destillationskolbens.

Aus den oben angeführten Gründen kann aus dem Siedeverhalten dieser Polyamine nicht immer auf die Einheitlichkeit des jeweiligen Destillats geschlossen werden.

Darstellung des Äthylen-trimethylen-äthylentetramins.
(Nach van Alphen¹⁾)

Eine Mischung von 50 g ($\frac{1}{4}$ Mol) Trimethylenbromid (dargestellt durch Anlagerung von Bromwasserstoff an Allylbromid im Sonnenlicht) und 80 cm³ Äthylalkohol wurde langsam zu 85 g (ca. 1,1 Mol) Äthylendiaminhydrat gegeben. Es trat sofort Erwärmung ein. Nun wurde während einer Stunde zum Sieden erhitzt, 70 g festes Kaliumhydroxyd zugegeben und eine weitere halbe Stunde bei Siedetemperatur gehalten. Nach dem Erkalten wurde das ausgeschiedene Kaliumbromid abgenutscht und das Filtrat destilliert. Zuerst destillierte der Alkohol ab, dann der grösste Teil des Äthylendiaminhydrats. Der Rückstand bildete nun zwei Schichten, die untere, bestehend aus Kaliumhydroxyd und Kaliumbromid erstarrte beim Abkühlen, die obere Schicht, bestehend aus Äthylendiaminhydrat und den gebildeten Polyaminen wurde der Destillation im Vakuum unterworfen.

Nach einem geringen Vorlauf stieg die Temperatur rasch auf 160°/13 mm Hg. Das Destillat von 160—162,5° wurde gesondert aufgefangen, es wurden ca. 5 cm³ erhalten. Von 162,5° an stieg der Siedepunkt wieder ziemlich stetig an.

Der Rückstand der Destillation im Vakuum wurde im Hochvakuum weiter destilliert. Bei 100—115°/0,1 mm Hg wurde ein trübes Destillat erhalten und im Kühlrohr schied sich eine feste Substanz aus. Das Destillat wurde nicht näher untersucht. Auch hier trat zum Teil Zersetzung des Rückstandes ein; da im *Brassel*-Kolben destilliert wurde, musste der Kolbeninhalt ziemlich überhitzt werden (bei Badtemperatur 210° lag der Siedepunkt beim Kühlrohransatz bei 115°).

Die Fraktion 160—162°/13 mm Hg wurde nochmals destilliert. Der grösste Teil war bei 152—156°/10 mm Hg flüchtig. Nach der Analyse, den gleichen Werten und der analogen Darstellung wie in der Literatur (*Rosenthal*: 152—157°/10 mm Hg) zu schliessen, ist diese Fraktion das Äthylen-trimethylen-äthylentetramin.

$C_7H_{20}N_4$ Ber. C 52,46 H 12,58 N 34,96%
 Gef. „ 52,67 „ 12,43 „ 34,90%.

Die Analysen wurden im analytischen Laboratorium der technisch-chemischen Abteilung der E. T. H. (Leitung Frl. Dr. E. Pfanner) ausgeführt.

Zusammenfassung.

1. Verschiedene, Iminogruppen enthaltende Verbindungen hemmen im *Schultz-Dale*'schen Versuch die Histaminkontraktion verschieden stark. Die Unterschiede beruhen nicht nur auf dem Vorhandensein von Sauerstoff in der Molekel und nicht nur auf der Anzahl der vorhandenen Iminogruppen. Substanzen, die gleichviele NH-Gruppen und daneben nur CH₂- und NH₂-Gruppen enthalten, wirkten sehr verschieden stark hemmend. An einigen Beispielen konnten Zusammenhänge zwischen chemischer Konstitution und hemmender Wirkung gezeigt werden.

2. Die anaphylaktische Kontraktion wird im *Schultz-Dale*'schen Versuch nicht durch diejenige Substanz am stärksten unterdrückt, die sich als am stärksten Histamin-hemmend erweist et vice versa.

¹⁾ R. 55, 412 (1936); 55, 835 (1936); 56, 343 (1937).

3. Die Iminokörper hemmen nicht nur die Histaminkontraktion, sondern auch die Pituglandol-, Cholin- und Acetyl-cholinkontraktion. Sie nehmen also keine Sonderstellung neben den anderen in der Literatur beschriebenen, Histamin- und Anaphylaxie-hemmenden Stoffen ein.

Ein Teil der Untersuchungen, über die in dieser Arbeit zusammenfassend berichtet wird, wurde schon in einigen früheren Arbeiten publiziert:

Huber, A., Inaugural-Dissertation, Zürich (1942).

Zumbühl, J., Inaugural-Dissertation, Zürich (1943).

Jadassohn, W., Fierz, H. E. und Vollenweider, H., Schw. med. Wschr. **73**, 122 (1943).

Vollenweider, Diss. E. T. H. Zürich (1944).

Biochemisches Laboratorium des Technisch-chemischen Instituts
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

163. Sur la décomposition thermique du sulfate de calcium en présence de vapeur d'eau

par E. Briner et Ch. Knodel.

(1 IX 44)

La décomposition thermique du sulfate de calcium en vue de la production du gaz sulfureux présente un grand intérêt technique du fait que ce corps est très répandu dans la nature sous forme de puissants gisements d'anhydrite (CaSO_4) ou de gypse ($\text{CaSO}_4 + 2\text{H}_2\text{O}$). Les nombreuses études consacrées à ce problème sont signalées dans les ouvrages et publications de chimie minérale et de chimie technique. A titre d'introduction au sujet traité dans nos recherches, il suffira de rappeler ici quelques points essentiels.

La dissociation du sulfate de calcium livrant du gaz sulfureux, de l'oxygène et de la chaux ne devient nettement appréciable qu'au-dessus de 1000° ; à cette température et au-dessus, les produits, gaz de dissociation, sont formés par le mélange $\text{SO}_2 + 1/2 \text{O}_2$, les proportions de SO_2 étant très faibles. Pour atteindre une décomposition suffisamment rapide, il faut dépasser 1400° ; la transformation s'accélère beaucoup lorsque le sulfate de calcium est à l'état liquide, c'est-à-dire au-dessus de 1450° . Afin d'abaisser la température de décomposition, on a eu recours à divers produits additionnés au sulfate de calcium, notamment à la silice, à l'alumine, à l'oxyde de fer, au kaolin, à l'argile, etc.¹⁾. La réaction est alors favorisée par la formation de composés entre l'oxyde de calcium et le produit additionné, par exemple le silicate de calcium si l'on ajoute de la silice.

¹⁾ Nous ne parlerons pas ici de l'addition de charbon, qui donne lieu à une réduction de CaSO_4 en CaS .