

handen. Durch chromatographische Analyse an Aluminiumoxyd aus ätherischer Lösung liess sich nach der Durchlaufmethode aus der 3., 4. und 5. durchgewaschenen Fraktion in schlechter Ausbeute eine Verbindung gewinnen, die aus Alkohol-Äther-Gemisch in kugeligen Büscheln krystallisierte. Smp. 159°. Analyse und übrige Eigenschaften zeigten, dass es sich um das 1,8-Diphenyl-2,7-dimethyl-octadien-(3,5)-diol-(2,7) handelte. Die Substanz löst sich in konz. Schwefelsäure mit tiefroter Farbe, wahrscheinlich als Folge der Anhydridisierung zu 1,8-Diphenyl-2,7-dimethyl-octatetraen.

$C_{22}H_{26}O_2$  (322,43) Ber. C 81,95 H 8,13% Gef. C 81,91 H 8,14%

Octen-(4)-diol-(2,7).

1,42 g Octen-(4)-dion-(2,7) wurden in 10 cm<sup>3</sup> trockenem Äther gelöst und zu einer Lösung von 0,75 g LiAlH<sub>4</sub> in 20 cm<sup>3</sup> trockenem Äther bei -18° unter Röhren eingetropft. Es bildete sich ein Niederschlag. Nach einer Stunde wurde das Reaktionsgemisch durch vorsichtige Zugabe von Wasser zersetzt und das Reduktionsprodukt als viskoses Öl gewonnen, welches im Kugelrohr bei 0,05 mm Druck bei 90—95° Luftbadtemperatur überging. Die Ausbeute an diesem Glycol betrug 1,08 g. Es ist leicht löslich in Äther, gut löslich in Wasser, schwerer löslich in Petroläther.

$C_8H_{16}O_2$  (144,2) Ber. C 66,63 H 11,18% Gef. C 66,46 H 11,19%

Zusammenfassung.

Die genaue Darstellung des Octadien-(3,5)-dions-(2,7), seine Reduktion zum Octen-(4)-dion-(2,7) und Octen-(4)-diol-(2,7), sowie die Überführung in 1,8-Diphenyl-2,7-dimethyl-octadien-(3,5)-diol-(2,7) werden beschrieben.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

---

258. L-Histidinol

von P. Karrer, M. Suter und P. Waser.

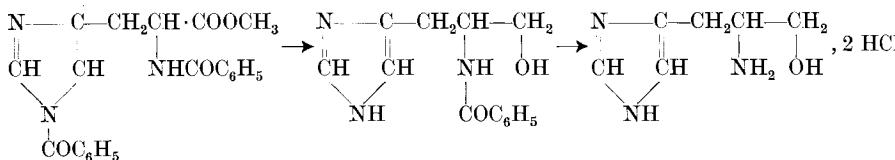
(24. VIII. 49.)

L-Histidinol war bisher unbekannt. Dagegen finden sich in der Arbeit von W. Enz und H. Leuenberger<sup>1)</sup> DL-Histidinol-dihydrochlorid (Smp. 192,5—195,5°) und DL-Histidinol-dipikrat (Smp. 207—208°) erwähnt, ohne dass über die Darstellungsmethode Näheres mitgeteilt wird. Als Derivat des pharmakologisch sehr wirksamen Histamins hat L-Histidinol ein gewisses Interesse. Wir erhielten die Verbindung durch Reduktion von Dibenzoylhystidinmethylester<sup>2)</sup> mit Lithiumaluminiumhydrid<sup>3)</sup>, wobei zunächst Monobenzoyl-L-histidinol entstand. Durch Verseifung dieser Verbindung mit Salzsäure erhielt man L-Histidinol-dihydrochlorid.

<sup>1)</sup> Helv. **29**, 1048 (1946).

<sup>2)</sup> O. Gerngross, Z. physiol. Ch. **108**, 53 (1919).

<sup>3)</sup> P. Karrer, P. Portmann und M. Suter, Helv. **31**, 1617 (1948). — P. Karrer und P. Portmann, Helv. **31**, 2088 (1948); **32**, 1034 (1949).



Monobenzoyl-L-histidinol enthält keine primäre Aminogruppe (*van Slyke*-Bestimmung negativ), woraus sich die Richtigkeit vorstehender Formel ergibt.

L-Histidinol-dihydrochlorid dreht in Wasser sehr schwach links  $[\alpha]_D = \text{ca. } -4^\circ$ .

Der eine von uns (*P. W.*) hat die Verbindung in einigen Richtungen pharmakologisch untersucht. Sie zeigt am isolierten Meerschweinchendarm einen deutlichen, verglichen mit Histamin aber viel schwächeren Histamineffekt. Zur Kontraktion des Darmstückes ist eine ca. 3000 mal höhere Konzentration als bei Histamin erforderlich. Eine Antihistaminwirkung mit viel kleineren Dosen, wie sie z. B. Histidin zeigt, konnte nicht nachgewiesen werden, die Wirkungen der beiden Substanzen addieren sich. Mit Antihistaminica (Tephorin, Synopen) liess sich wie bei Histamin eine deutliche Kontraktionshemmung oder Spasmuslösung nachweisen. — Bei der Katze (Ganztier in Urethanmarkose) tritt mit 0,5—1,0 mg/kg intravenös eine leichte, rasch vorübergehende Blutdruckerhöhung ein (blutig in der Carotis gemessen). Mit höheren Dosen (2,0—8,0 mg/kg) erfolgt sofort Blutdruckabfall wie mit ca. tausenfach geringeren Histamindosen, der von rascher Erholung und nachträglicher geringer Blutdrucksteigerung gefolgt ist. Die Herzfrequenz ist momentan beschleunigt, das E.K.G. zeigt keine wesentliche Änderung, die Atmung nimmt für kurze Zeit an Frequenz und Volumen zu.

Die pharmakologische Untersuchung wurde in der Medizinischen Klinik des Bürgerhospitals Basel (Direktor: Prof. *H. Staub*) ausgeführt.

## Experimenteller Teil.

### Monobenzoyl-L-histidinol.

Der Kolben einer *Soxhlet*-Apparatur wurde mit 1,6 g LiAlH<sub>4</sub> und 350 cm<sup>3</sup> trockenem Äther beschickt, in die Hülse brachten wir 3,5 g Dibenzoyl-L-histidinmethylester. Letzterer wurde durch den kochenden Äther allmählich herausgelöst und durch das Aluminium-lithiumhydrid reduziert. Nach sieben Stunden haben wir 10 cm<sup>3</sup> feuchten Äther und hierauf Wasser zugegeben. Nach dem Abnutzchen des gebildeten Niederschlags wurde dieser 2 mal mit 50 cm<sup>3</sup> siedendem Wasser extrahiert. Beim Erkalten kralltisierte das Monobenzoyl-L-histidinol aus; das Einengen der wässrigen Flüssigkeit brachte nur eine unwe sentliche Erhöhung der Ausbeute. Ausbeute 1,0 g. Smp. 207—208°.

Für die Analyse wurde bei 80° während sechs Stunden im Vakuum getrocknet.

C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub> (245,1) Ber. C 63,64 H 6,16% Gef. C 63,48 H 6,31%

$$[\alpha]_D^{19} = \frac{-0,46 \times 2,378}{1 \times 0,79 \times 0,029} = -47,6^\circ \text{ (in absolutem Alkohol)}$$

### Monobenzoyl-L-histidinol-dioxalat.

100 mg Monobenzoylhistidinol wurden in 15 cm<sup>3</sup> absolutem Alkohol gelöst und mit Oxalsäurelösung angesäuert. Der ausgefallene, schwer lösliche Niederschlag schmolz nach dem Umkralltisieren aus absolutem Alkohol bei 172—173°. Das Dioxalat wurde bei 70—80° im Vakuum getrocknet.

C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>O<sub>10</sub>N<sub>3</sub> (425,1) Ber. C 47,98 H 4,49% Gef. C 48,16 H 4,53%

Monobenzoyl-L-histidinol-monohydrochlorid schmolz bei 178°.

## L-Histidinol-dihydrochlorid.

120 mg Benzoylhistidinol wurden mit 5 cm<sup>3</sup> 18-proz. wässriger Salzsäure 1 1/2 Stunden am Rückflusskübler gekocht, hierauf die Lösung im Vakuum zur Trockene verdampft und der Rückstand 3 mal mit je 100 cm<sup>3</sup> Äther ausgekocht. Der Ätherextrakt enthielt Benzoesäure, die wir isolierten. — Den Rückstand nahmen wir in heissem, absolutem Alkohol auf und engten die filtrierte Lösung auf das halbe Volumen ein, worauf L-Histidinol-dihydrochlorid auskristallisierte. Nach wiederholtem Umkristallisieren aus Alkohol (mit etwas Ätherzusatz) und Trocknen bei 70—80° im Vakuum schmolz die Verbindung bei 193—195°.

$C_6H_{13}ON_3Cl_2$    Ber. C 33,62   H 6,11   N 19,61%  
(214,1)   Gef., „ 33,74   „, 6,12   „, 19,63%

$[\alpha]_D^{21} = -\frac{0,08 \times 2,585}{1 \times 1 \times 0,052} = -3,98^\circ$  (in Wasser)

## Zusammenfassung.

Durch Reduktion von Dibenzoyl-L-histidinmethylester mit  $LiAlH_4$  wurden Monobenzoyl-L-histidinol und aus letzterem durch Verseifung L-Histidinol hergestellt. Letztere Verbindung zeigt ähnliche pharmakologische Wirkung wie Histamin, aber erst in 1000—3000 mal höherer Dosis.

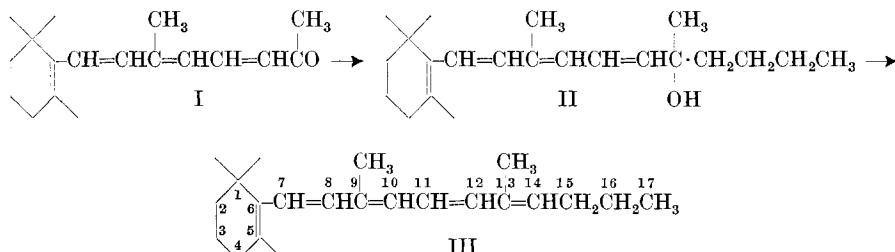
Zürich, Chemisches Institut der Universität.

## 259. 15-Äthylaxerophthen

von P. Karrer, D. K. Patel und J. Benz.

(24. VIII. 49.)

In ähnlicher Weise wie Axerophthen<sup>1)</sup> haben wir aus dem C<sub>18</sub>-Keton I und Butyllithium über das Carbinol II 15-Äthylaxerophthen(III) dargestellt, welches wie Axerophthen ein Dreibanden-spektrum besitzt. Die Absorptionsmaxima liegen bei den gleichen Wellenlängen wie diejenigen des Axerophthens.



<sup>1)</sup> P. Karrer und J. Benz, Helv. 31, 1048 (1948).