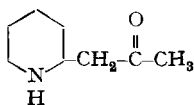


86. Synthese und pharmakologische Wirkung einiger Homologen der Isopelletierine

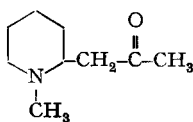
von J. Büchi, F. Kracher¹⁾ und G. Schmidt

(6. I. 62)

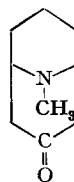
A. *Einleitung.* Bis vor wenigen Jahrzehnten wurden zur Bekämpfung der menschlichen und tierischen Wurmparasiten (im vorliegenden Fall der Bandwürmer) ausschliesslich Extraktgemische pflanzlichen Ursprungs verwendet, so etwa die Inhaltsstoffe des Wurmfarns (*Filix*-Gruppe), Auszüge der *Areca*-Nuss oder Extrakte der Rinde und der Wurzel des Granatapfelbaumes (Pelletierine). Nach neueren Forschungen von GALINOVSKY²⁾, WIBAUT³⁾ und VOGL⁴⁾ kommen im Granatapfelextrakt nur *i*-Pelletierin, N-Methyl-*i*-pelletierin und ψ -Pelletierin vor. Das von TANRET⁵⁾ isolierte



i-Pelletierin



Methyl-*i*-pelletierin



ψ -Pelletierin

und von ihm als Pelletierin bezeichnete Alkaloid wurde von HESS⁶⁾ für β -(2'-Piperidyl)-propanal gehalten; nach neuesten Untersuchungen von GILMAN & MARION⁷⁾, die sich auf authentisches, noch von TANRET⁵⁾ isoliertes Material beziehen konnten, erwies es sich aber als (–)-3-(2'-Piperidyl)-propan-2-on, das heisst als linksdrehendes *i*-Pelletierin.

Über die Cestoden-Wirksamkeit der natürlichen Granat-Alkaloide gehen die Meinungen von CAIUS⁸⁾, MUDSHIRI⁹⁾, DUGUID¹⁰⁾ und GOODSON¹¹⁾ stark auseinander. Es scheint, dass eine taenicide Wirksamkeit nur dem *i*-Pelletierin zukommt. Dieses und einige Homologe wurden wohl synthetisch hergestellt¹²⁾¹³⁾; pharmakologische Untersuchungsergebnisse finden sich aber nur bei WIBAUT³⁾, der die Wirkung von synthe-

¹⁾ Siehe F. KRACHER, Dissertation Nr. 3015, ETH, Zürich 1960.

²⁾ F. GALINOVSKY *et al.*, Mh. Chem. 83, 1055 (1952); 85, 1012 (1954).

³⁾ J. P. WIBAUT *et al.*, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 63, 134 (1944); 73, 102 (1954); Proc. Kon. Nederl. Akad. Wetensch. B. 58, 56 (1955); 59, 426 (1956).

⁴⁾ O. VOGL *et al.*, Mh. Chem. 86, 1024 (1955).

⁵⁾ C. TANRET, C. r. hebdom. Séances Acad. Sci. 86, 1270 (1878).

⁶⁾ K. HESS *et al.*, Ber. deutsch. chem. Ges. 50, 368, 380, 1192, 1386 (1917).

⁷⁾ R. E. GILMAN & L. MARION, Bull. Soc. chim. France 1961, 1993.

⁸⁾ I. F. CAIUS *et al.*, Ber. ges. Physiol. 29, 316 (1924).

⁹⁾ M. S. MUDSHIRI, Med. Parasitol. 1954, 311.

¹⁰⁾ A. M. E. DUGUID *et al.*, Arch. int. Pharmacodynam. 82, 309 (1950).

¹¹⁾ I. A. GOODSON, Quart. J. Pharm. Pharmacol. 13, 57 (1940).

¹²⁾ W. L. RUGH (MERCK Co.), U.S. Pat. 2317303 (1940).

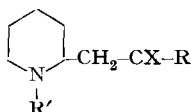
¹³⁾ J. P. WIBAUT *et al.*, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 68, 485 (1949).

tischem ($\pm$)-*i*-Pelletierin, ($\pm$)-Methyl-*i*-pelletierin, ψ -Pelletierin und ($\pm$)-3-(2'-Piperidyl)-propanal-hydrochlorid (die früher dem Pelletierin zugeschriebene Struktur) in verdünnten Lösungen untersuchte. WIBAUT³⁾ konnte nur beim *i*-Pelletierin eine Wirkung in annehmbarer Verdünnung (ca. 1:20000) am Leberegel feststellen.

B. *Problemstellung*. Dieses spärliche Prüfungsmaterial wirft unter anderen folgende Fragen auf:

1. Welchem der Inhaltsstoffe der Granatapfelrinde kommt die taenicide Wirkung zu?
2. Üben die tertiären Amine überhaupt eine Cestoden-Wirkung aus?
3. Welche Funktion in der *i*-Pelletierin-Molekel ist für die anthelmintische Wirkung verantwortlich?

Um diese unerforschten oder strittigen Fragen einer Klärung näher zu bringen, haben wir eine Reihe von *i*-Pelletierin-ähnlichen Substanzen synthetisiert und pharmakologisch geprüft. Die Molekel des *i*-Pelletierins wurde zu diesem Zweck an folgenden Stellen und in folgender Weise abgewandelt:



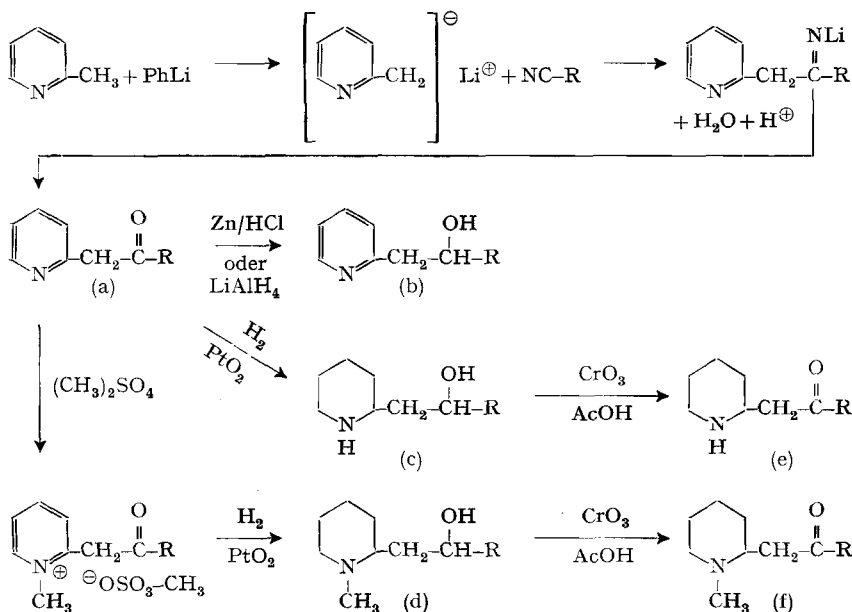
1. Der Piperidinkern wurde teils belassen, teils durch den Pyridinkern ersetzt;
2. im Piperidinkern ist der Rest R' entweder Wasserstoff oder eine Methylgruppe;
3. der Rest R ist eine *n*-Alkylgruppe mit 1–5 C-Atomen;
4. der Rest X ist entweder ein Carbonylsauerstoffatom oder eine sekundäre Hydroxygruppe und ein Wasserstoffatom.

Diese Kombinationen gestatten, die Auswirkungen des heterocyclischen Ringes und der Methylierung sowie den Einfluss der Sauerstoff-Funktion und des Alkylrestes R (Lipoidlöslichkeit) auf die anthelmintische Wirkung zu ergründen.

C. *Reaktionsfolge*. In Anlehnung an Vorschriften von RUGH¹²⁾ und WIBAUT³⁾¹³⁾ erhielten wir durch Umsetzung von α -Picolin mit Phenyllithium in absolut ätherischer Lösung α -Picollythium, das mit zugesetztem entsprechendem Nitril (Acetonitril bis Capronitril) zur Ketimidverbindung weiterreagierte, die durch saure Verseifung das gewünschte α -Picolyl-alkyl-ke-ton (a) lieferte. Die Reduktion dieser Ketone zu den Carbinolen (b) musste auf zwei verschiedene Arten erfolgen. Die Methyl- und Äthyl-Homologen liessen sich mit Zink/Salzsäure, die restlichen mit Lithiumalanat reduzieren. Das bei diesen Reaktionen jeweils zu 10–15% durch Wasserabspaltung entstandene entsprechende α -Pyridyl-alken konnte seines niederen Siedepunktes wegen gut bei der Destillation abgetrennt werden. Dagegen mussten Spuren nicht umgesetzter Ketone durch Oximierung entfernt werden.

Die N-Quaternisierung der ketonischen Picolyl-Verbindungen wurde mit Dimethylsulfat ohne Lösungsmittel durchgeführt. In den dabei als Salzpasten erhaltenen Rohprodukten wurden, wie auch in den ursprünglichen Picolyl-alkyl-ke-tonen, der ungesättigte heterocyclische Kern und die Ketogruppe katalytisch (PtO_2 nach ADAMS & SCHRINER) in Eisessig unter Bildung der Pipecolyl-alkyl-carbinole (d bzw. c) hydriert. Die Aufarbeitung der kristallinen Alkohole (c) gestaltete sich der gebildeten Nebenprodukte wegen schwierig, konnte aber schliesslich mittels Sublimation

erreicht werden. Die gesättigten Alkohole wurden schliesslich mit Chromtrioxid in Eisessig zu den Ketonen (f bzw. e) oxydiert.



Sämtliche Produkte wurden mit der für kondensationsempfindliche Substanzen üblichen Sorgfalt behandelt (Stickstoffatmosphäre, Lagerung unter Licht- und Wärmeausschluss usw.). Sie wurden nach einer endgültigen Kugelrohrdestillation direkt in angeschmolzene Ampullen gefüllt, die unter Vakuum abgeschmolzen wurden, so dass die pharmakologisch geprüften Substanzen analysen-, spektral- und chromatographisch rein waren.

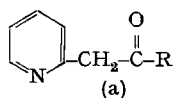
Experimenteller Teil

Die Siedepunkte sind nicht korrigiert. Die Elementaranalysen wurden im organisch-chemischen Mikrolabor der ETH unter Leitung von Herrn W. MANSER ausgeführt.

a) 1-(2'-Pyridyl)-alkan-2-one. – 1-(2'-Pyridyl)-propan-2-on (I) ($\alpha, R = \text{CH}_3$). Unter Stickstoffspülung wurden bei 12 bis 15° 2 Mol Brombenzol langsam in eine gerührte Suspension von 3,5 Mol zerkleinertem Lithium in 1 l abs. Äther getropft, wobei die braungelb werdende Lösung durch sich ausscheidendes Lithiumbromid getrübt wurde. Nach einigen Stunden Reaktionszeit bei ca. 20° war alles Lithium verbraucht. Beim Zutropfen von 1 Mol α -Picolin bei 0–5° färbte sich die Lösung tiefrot, um sich während dem nachfolgenden Zutropfen von 1 Mol Acetonitril bei 0–5° gegen Orange aufzuhellen; wieder liess man bei ca. 20° ca. 3 Std. ausreagieren. Das so entstandene Ketimid wurde durch Zurühren von 1 l 2N Schwefelsäure bei 10–15° zersetzt. Nach Abtrennen der braunen Ätherphase wurde die rotbraune, saure wässrige Lösung mit Äther ausgeschüttelt, mit Natronlauge stark alkalisiert und dann mit Chloroform erschöpfend extrahiert. Nach Abdampfen des Chloroforms verblieb ein dunkelbrauner Sirup, der unter Stickstoff in einer VIGREUX-Kolonne bei 11 Torr sorgfältig destilliert wurde. Völlig rein wurde das gelbe Produkt nach abermaliger Vakuumdestillation erhalten.

Die *höheren Homologen* dieser Stoffreihe wurden sinngemäss unter Verwendung der entsprechenden Alkylnitride hergestellt. Ihre Herstellungsdaten und Eigenschaften finden sich in Tabelle 1 zusammengestellt.

Tabelle 1. 1-(2'-Pyridyl)-alkan-2-one



Nr.	R =	Sdp. (Torr)	Ausbeute, bezogen auf α -Picolin	Elementaranalyse			
				berechnet		gefunden	
				C %	H %	C %	H %
I	-CH ₃	101° (10)	57%	71,09	6,71	71,20	6,79
II	-C ₂ H ₅	113° (10)	80%	72,45	7,43	72,36	7,35
III	-C ₃ H ₇	123° (10)	84%	73,59	8,03	73,38	7,95
IV	-C ₄ H ₉	136° (10)	71%	74,54	8,53	74,63	8,53
V	-C ₅ H ₁₁	151° (10)	77%	75,35	8,96	75,42	8,88

b) 1-(2'-Pyridyl)-alkan-2-ole. – 1-(2'-Pyridyl)-propan-2-ol (VI) (*b*, *R* = CH₃). 0,1 Mol Keton I wurde in wässrig-salzsaurer Lösung bei ca. 40° mit 1 Mol Zink zum Alkohol reduziert. Die darauf filtrierte, farblose Lösung wurde unter Kühlung sofort mit konz. Natronlauge stark alkalisiert und die nun milchigtrübe Lösung mit Äther ausgeschüttelt. Der aus den ätherischen Phasen nach Waschen und Trocknen erhaltene Abdampfrückstand ergab nach einmaliger Vakuumdestillation einen mit Spuren von gelbem Keton verunreinigten Alkohol. Zur Entfernung des Ausgangsketons wurde in wässrig-methanolischer, alkalischer Lösung mit Hydroxylaminhydrochlorid behandelt. Nach üblicher Aufarbeitung erhielt man als Destillationsprodukt farblosen, spektralreinen (frei von Ketonbande) Alkohol vom Sdp. 103°/10 Torr. Ausbeute: 57% (bezogen auf α -Picolin: 32,5%).

C₈H₁₁ON Ber. C 70,04 H 8,08 Gef. C 70,16 H 8,19%

1-(2'-Pyridyl)-butan-2-ol (VII) (*b*, *R* = C₂H₅). Ansatz mit Keton II und Aufarbeitung entsprechend VI. Sdp. 117°/10 Torr. Ausbeute: 77% (bezogen auf α -Picolin: 61,5%).

C₉H₁₃ON Ber. C 71,49 H 8,67 Gef. C 71,52 H 8,70%

1-(2'-Pyridyl)-pentan-2-ol (VIII) (*b*, *R* = C₃H₇). Zu 0,055 Mol Lithiumaluminiumhydrid als 0,9M ätherische Lösung wurde bei 10° 0,1 Mol Keton III in 20 ml abs. Äther unter kräftigem Rühren langsam getropft. Nach weiteren 5 Std. Reaktionszeit bei ca. 20° wurde mit Äther verdünnt, dann mit verd. Salzsäure zersetzt, die ätherische Phase verworfen, die gelbliche, wässrige Phase stark alkalisiert und mit Äther ausgeschüttelt. Weiterverarbeitung wie oben für VI beschrieben. Sdp. 128°/10 Torr. Ausbeute 50% (bezogen auf α -Picolin: 42%).

C₁₀H₁₅ON Ber. C 72,69 H 9,15 Gef. C 72,83 H 9,10%

1-(2'-Pyridyl)-hexan-2-ol (IX) (*b*, *R* = C₄H₉). Ansatz mit Keton IV und Aufarbeitung entsprechend VIII. Sdp. 138°/10 Torr. Ausbeute: 67% (bezogen auf α -Picolin: 47,6%).

C₁₁H₁₇ON Ber. C 73,70 H 9,56 Gef. C 73,86 H 9,35%

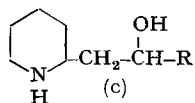
1-(2'-Pyridyl)-heptan-2-ol (X) (*b*, *R* = C₅H₁₁). Ansatz mit Keton V und Aufarbeitung entsprechend VIII. Sdp. 152°/10 Torr. Ausbeute: 65% (bezogen auf α -Picolin: 50%).

C₁₂H₁₉ON Ber. C 74,57 H 9,91 Gef. C 74,32 H 9,86%

c) 1-(2'-Piperidyl)-alkan-2-ole. – 1-(2'-Piperidyl)-propan-2-ol (VI) (*c*, *R* = CH₃). 0,2 Mol Keton I wurde in 60 ml Eisessig mit 5% Platinoxid (ADAMS & SCHRINER) und 100 mg Eisen(II)-chlorid bei 50° 40 Std. hydriert. Nach dem Filtrieren wurde alkalisiert und mit Chloroform ausgeschüttelt. Aus dem farblosen Destillat musste das farblose, kristalline Carbinol durch Sublimation von einem öligen Anteil noch unbekannter Konstitution getrennt werden.

Die höheren Homologen dieser Stoffreihe wurden in entsprechender Weise durch Reduktion der betreffenden Ketone und sinngemässe Aufarbeitung gewonnen. Ihre Herstellungsdaten und Eigenschaften sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

Tabelle 2. 1-(2'-Piperidyl)-alkan-2-ole



Nr.	R =	Sdp. (Torr) Smp.	Ausbeute (bezogen auf α -Picolin)	Elementaranalyse			
				berechnet		gefunden	
				C %	H %	C %	H %
VI	$-\text{CH}_3$	104° (10) 60–64°	65% (37%)	67,09	11,96	67,25	11,91
VII	$-\text{C}_2\text{H}_5$	114° (10) 70–73°	76% (60,8%)	68,74	12,18	68,64	12,14
VIII	$-\text{C}_3\text{H}_7$	127° (10) 45–65°	82,5% (69%)	70,12	12,36	69,88	12,24
IX	$-\text{C}_4\text{H}_9$	145° (10) 55–67°	57% (40,5%)	71,30	12,51	71,14	12,27
X	$-\text{C}_5\text{H}_{11}$	156° (10) 57–64	82% (63%)	72,30	12,64	72,11	12,60

d) Quaternäre Salze und ihre Reduktion zu den 1-(2'-[N-Methyl]-piperidyl)-alkan-2-olen. – Zur Herstellung der quaternären Salze wurde je 0,2 Mol der Ketone I, II, V bei ca. 40° unter Schütteln langsam zu je 0,5 Mol frisch destilliertem Dimethylsulfat gegeben und noch 30 Min. bei 40° ausreagieren gelassen. Zur Entfernung überschüssigen Dimethylsulfats wurde in 100 ml Wasser aufgenommen, mit Äther ausgeschüttelt und die gelbe wässrige Phase im Vakuum-Rotationsverdampfer zu einem dicken Sirup eingengt.

1-(2'-[N-Methyl]-piperidyl)-propan-2-ol (XVI) (*d*, $R = \text{CH}_3$). Der aus Keton I rehaltene Sirup des quaternären Salzes wurde in 60 ml Eisessig mit 2,5% Platinoxid (ADAMS & SCHRINER) (in zwei Portionen zugesetzt) und 100 mg Eisen(II)-chlorid bei 50° erschöpfend hydriert. Nach 15 Std. war die theoretische Menge von 0,8 Mol Wasserstoff aufgenommen. Nach dem Filtrieren wurde alkalisiert, mit Chloroform ausgeschüttelt und der Abdampfdruckstand der Chloroform-extrakte zweimal im Vakuum destilliert. Farblose, glyzerinähnliche Flüssigkeit, Sdp. 102°/10 Torr. Ausbeute: 75% (bezogen auf α -Picolin; 42,7%).

$\text{C}_9\text{H}_{19}\text{ON}$ Ber. C 68,74 H 12,18 Gef. C 68,75 H 12,04%

1-(2'-[N-Methyl]-piperidyl)-butan-2-ol (XVII) (*d*, $R = \text{C}_2\text{H}_5$). Sdp. 117°/10 Torr. Ausbeute: 69,4% (bezogen auf α -Picolin: 55,5%).

$\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{ON}$ Ber. C 70,12 H 12,36 Gef. C 69,97 H 12,09%

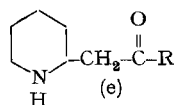
1-(2'-[N-Methyl]-piperidyl)-heptan-2-ol (XVIII) (*d*, $R = \text{C}_5\text{H}_{11}$). Sdp. 157°/10 Torr. Ausbeute 68,5% (bezogen auf α -Picolin: 52,7%).

$\text{C}_{13}\text{H}_{27}\text{ON}$ Ber. C 73,18 H 12,76 Gef. C 73,24 H 12,62%

e) 1-(2'-Piperidyl)-alkan-2-one. – 1-(2'-Piperidyl)-propan-2-on (XI) (*e*, $R = \text{CH}_3$) = *i*-Pelletierin. Zu 0,05 Mol Carbinol VI in 80 ml Eisessig wurde eine Lösung von 0,055 Mol Chromtrioxid in 20 ml Wasser gegeben und 4 Std. bei 50° gehalten. Nach Zerstörung überschüssigen Chromtrioxids durch Methanol wurde im Vakuum etwas eingengt, alkalisiert und mit Äther ausgeschüttelt. Der Abdampfdruckstand der getrockneten Ätherextrakte wurde im Vakuum zweimal destilliert.

Die höheren Homologen dieser Stoffreihe wurden in entsprechender Weise mit Chromtrioxid zu den Ketonen oxydiert und sinngemäss aufgearbeitet. Ihre Herstellungsdaten und Eigenschaften sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Tabelle 3. 1-(2'-Piperidyl)-alkan-2-one



Nr.	R =	Sdp./10 Torr	Ausbeute (bezogen auf α -Picolin)	Elementaranalyse			
				berechnet		gefunden	
				C %	H %	C %	H %
XI	$-\text{CH}_3$	95°	73,7% (27,3%)	68,04	10,71	68,04	10,70
XII	$-\text{C}_2\text{H}_5$	110°	66% (40,2%)	69,63	11,04	69,61	10,94
XIII	$-\text{C}_3\text{H}_7$	122°	77% (53,1%)	70,96	11,32	70,68	11,51
XIV	$-\text{C}_4\text{H}_9$	138°	73,3% (29,7%)	72,08	11,55	72,07	11,66
XV	$-\text{C}_5\text{H}_{11}$	145°	66% (41,6%)	73,04	11,75	72,94	11,89

f) 1-(2'-[N-Methyl]-piperidyl)-alkan-2-one. — 1-(2'-[N-Methyl]-piperidyl)-propan-2-on (XIX) ($f, R = \text{CH}_3$) = Methyl-i-pelletierin. Zu 0,05 Mol Carbinol XVI in 80 ml Eisessig wurde 0,055 Mol Chromtrioxid in 20 ml Wasser gegeben und 4 Std. lang auf 50° erwärmt. Nach Zerstörung des überschüssigen Chromtrioxids durch Methanol wurde im Vakuum etwas eingeeengt, alkalisiert und mit Äther ausgeschüttelt. Der Abdampfrückstand der getrockneten Ätherauszüge wurde zweimal vakuumdestilliert. Gelbstichige Flüssigkeit, sehr schnell braun werdend. Sdp. 98°/10 Torr. Ausbeute: 73,5% (bezogen auf α -Picolin: 40,7%).

$\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{ON}$ Ber. C 70,96 H 11,32 Gef. C 70,65 H 11,28%

1-(2'-[N-Methyl]-piperidyl)-heptan-2-on (XXI) ($f, R = \text{C}_5\text{H}_{11}$). Sdp. 142°/10 Torr. Ausbeute: 74% (bezogen auf α -Picolin: 39,1%).

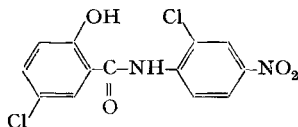
$\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{ON}$ Ber. C 73,88 H 11,92 Gef. C 73,73 H 11,86%

Pharmakologische Untersuchungen

Die Verbindungen I, IV–VI, IX, X, XI und XV–XXI wurden von Fräulein Dr. G. SCHMIDT im Forschungsinstitut der Dr. A. WANDER AG, Bern, wie folgt auf ihre vermicide Wirkung untersucht:

1. *Auswertung gegenüber Hymenolepis nana* var. *fraterna* (Zwergbandwurm der Maus): Parasitenfreie Mäuse werden mit 100 infektionstüchtigen *Hymenolepis*-Eiern *per os* infiziert. Nach ca. 15 Tagen wird der Infektionserfolg am Vorhandensein von Wurmeiern im Kot untersucht. Die Testsubstanz ($\frac{1}{4}$ – $\frac{1}{3}$ der DL min. oder max. 500 mg/kg) wird an 3 aufeinanderfolgenden Tagen 15–25 Mäusen *per os* appliziert. Die Tiere werden 2 Tage nach der letzten Substanzgabe seziiert und die Verwurmung des Darmes bestimmt. Der Heilerfolg wird als Anzahl wurmfreier/Gesamtanzahl behandelter infizierter Tiere angegeben.

Positive Kontrolle: Yomesan® BAYER = N-(2'-Chlor-4'-nitro-phenyl)-5-chlor-salicylamid



25 mg/kg *per os* = 14/23 = 61% Heilung

Tabelle 4. *Vermicide Wirkung der synthetisierten Isopelletierin- und Methyl-isopelletierin-Homologen*

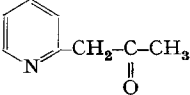
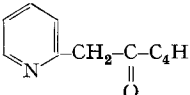
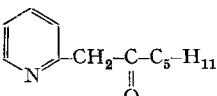
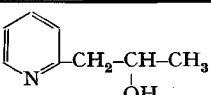
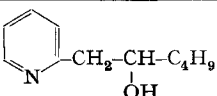
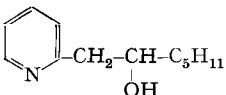
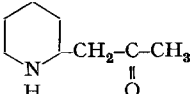
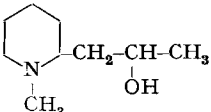
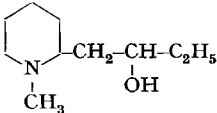
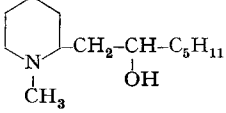
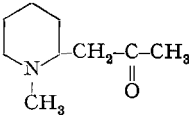
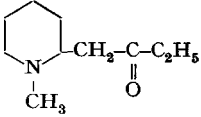
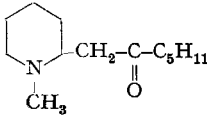
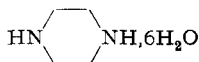
No.	Verbindung	DL min Maus <i>per os</i> mg/kg	vermicide Wirkung	
			<i>Hymenolepsis</i> <i>nana</i>	<i>Aspiculuris</i> <i>tetraptera</i>
I		>1710	keine 0/19	keine 0/14
IV		>1710	keine 0/14	keine 0/12
V		>1710	keine 0/14	keine 0/12
VI		>1700	schwach positiv 4/22	keine 0/31
IX		>1700	keine 0/23	keine 0/25
X		1710 wenig toxisch	keine 0/23	keine 0/25
XI	 = Isopelletierin	ca. 225 (DLmax ca. 506)	schwach positiv 2/15	keine 0/19
XVI		ca. 338 (DLmax ca. 506)	schwach positiv 1/7	schwach positiv 3/15
XVII		ca. 338 (DL max 760)	schwach positiv 4/13	schwach positiv 2/18
XVIII		ca. 338 (DLmax ca. 760)	keine 0/21	keine 0/22

Tabelle 4. (Fortsetzung)

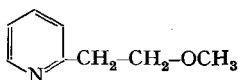
No.	Verbindung	DL min Maus <i>per os</i> mg/kg	vermicide Wirkung	
			<i>Hymenolepsis</i> <i>nana</i>	<i>Aspiculuris</i> <i>tetraptera</i>
XIX	 = Methyl-isopelletierin	ca. 338 (DL max ca. 506)	schwach positiv 2/14	schwach positiv 2/15
XX		ca. 506 (DL max ca. 1140)	keine 0/14	keine 0/13
XXI		ca. 225 (DL max ca. 760)	keine 0/19	keine 0/17

2. *Auswertung gegenüber Aspiculuris tetraptera (Mäuseoxyuren)*: Die auf natürlichem Wege mit *Aspiculuris tetraptera* infizierten Mäuse werden wie unter 1 behandelt und ausgewertet. Positive Kontrolle: Piperazinhydrat



150 mg/kg *per os* = 14/15 = 93% Heilung.

Prominic® (ICI) = 2-(β-Methoxyäthyl)-pyridin



640 mg/kg. *sc.* (einmalig) = 15/18 = 83% Heilung

Aus den Resultaten der Tabelle 4 geht hervor:

1. *Vermicide Wirkung*: Die bekannten Granatapfelalkaloide Isopelletierin (XI) und Methyl-isopelletierin (XIX) sind nur sehr schwach wirksam, während das Vergleichspräparat Prominic® (ICI) in der gleichen Versuchsanordnung eindeutig eine Wirkung aufweist. Einzig die Substanz XVI hat mit einer Dosierung von ca. $\frac{1}{4}$ der DL_{50} eine schwache Wirkung. Bei den höhern Homologen (XX, XXI) verschwindet diese Wirkung wieder.

2. *Allgemeine Pharmakologie*: Bei den näher untersuchten Substanzen wurden keine Hinweise auf neuropharmakologisch oder analgetisch ausgewertete Effekte gefunden.

F. ZUSAMMENFASSUNG

a) Die Isopelletierin-Molekel (XI) wurde am heterocyclischen Ring, am Stickstoff, an der Ketogruppe und an der an dieser sitzenden Alkylgruppe systematisch abgewandelt, wobei 26 meist neue Derivate hergestellt wurden.

b) Die Prüfung von 13 dieser Verbindungen auf vermicide Wirkung an mit *Hymenolepsis nana* (Zwergbandwurm) bzw. *Aspiculuris tetraptera* (Mäuseoxyuren) infizier-

ten Mäusen ergab, dass unter anderem die Granatapfelalkaloide Isopelletierin und Methyl-isopelletierin praktisch unwirksam sind. Einzig das Hydrierungsprodukt XVI des Methyl-isopelletierins (XIX) besitzt eine schwache vermicide Wirkung. Aus den erhaltenen Ergebnissen lassen sich daher keine Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und vermicer Wirkung ableiten.

Pharmazeutisches Institut der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich
und Forschungsinstitut Dr. A. WANDER AG, Bern

Errata

Helv. 44 (1961), Abhandlung Nr. 198 von R. ANLIKER, E. BERIGER, M. GEIGER und K. SCHMID, an folgenden Stellen: Seite 1632, Legende zu Fig. 6 und 4. Zeile von unten; Seite 1633, Tabelle 1, 2. Zeile von unten; Seite 1639, letzter Abschnitt, 11. Zeile; Seite 1642, 5. Zeile und Anm.³⁵), 2. Zeile, lies: n-Propanol-Essigsäureäthylester-Wasser, anstatt n-Propanol-Essigsäure-Wasser; Seite 1641, Tabelle 5, Kolonne Phosphamidon, 2. Zahl, lies: (6,35), anstatt (1,6).

Helv. 44, 2082 (1961), mémoire n° 257 de TH. POSTERNAK & J.-G. FALBRIARD: remplacer, dans la formule XIb, 6 par 4; p. 2084, 6me ligne à partir du bas, lire ($\pm$)-*Laminitol*, au lieu de (+)-*Laminitol*.

Helv. 45, 279 (1962), Abhandlung Nr. 33 von A. BRACK, R. BRUNNER & H. KOBEL, Tabelle 4, letzte Kolonne lies: über der Zahl 30: Ergotaminin, anstatt Ergotamin, und über der Zahl 8: Ergobasinin, anstatt Ergobasin.

Bei der Redaktion eingelaufene Bücher:

(Die Redaktion verpflichtet sich nicht zur Besprechung der eingegangenen Werke)

Livres reçus par la Rédaction:

(La rédaction ne s'engage pas à publier des analyses des ouvrages qui lui sont soumis)

Ein-Molekulares Leben. Kap. III. Organismen als Ein-Molekül-Systeme. Beiträge und Vorschläge zu einer allgemeinen statisch-existentiellen und genetischen Stofflehre des Lebendigen, auf Grund spezieller Vorstellungen und Untersuchungen über den ganzheitlichen Zusammenhang der organismischen Teile, als einer Welt der verleugneten Dimensionen, verbunden mit einer Diskussion über den Ursprung des Lebens und der Möglichkeit einer «organischen» Struktur der Materie. Neu aufgelegt im Darwin-Jahr 1959, von OSKAR G. MÜLLER, Seefeld. 864 S., 15 × 21 cm. Dr. Oskar G. Müller, Mühlbachstr. 12, Seefeld, Obbayern, 1960.

Enzyklopädie der elektrischen Isolierstoffe. Klassifikation, Vergleichstabellen, Übersichtsblätter. Aufgestellt vom Schweizerischen Elektrotechnischen Komitee (CES) im Auftrag der Commission Electrotechnique Internationale (CEI). 84 S., 30 ganz- und doppelseitige Tabellen,