

Zum Schluß möchte ich noch erwähnen, daß nach Vorschrift des DAB 6 die zugelassenen Sklerotien 10—35 mm lang und 2,5—5 mm dick sein müssen. Die auf dem Petkuser tetraploiden Roggen gewachsenen Sklerotien sind aber durchschnittlich 20—40 mm lang und 4—8 mm dick und entsprechen deswegen nicht den Anforderungen des DAB 6.

Zusammenfassung

Bei vergleichenden Züchtungsversuchen von Mutterkorn auf tetraploidem und diploidem Petkuser Roggen erwies sich der erstere als bedeutend vorteilhafter. Es werden auf diesem nicht nur die Sklerotien größer, was auf günstigere Ernährungsverhältnisse zurückgeführt werden kann, sondern er ist auch leichter infizierbar als der diploide. Der Alkaloidgehalt in den größeren Sklerotien ist prozentual ein wenig höher als in den kleineren. Je Quadratmeter Versuchsfläche konnte unter gleichen Bedingungen die 3fache Alkaloidmenge gewonnen werden.

1322. H. Auterhoff und H. P. Kraft

Zur Kenntnis der isomeren Formen des Germins

5. Mitteilung: Veratrin-Veratrum-Alkaloide*)

Aus dem Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Würzburg
Dir.: Prof. Dr. R. Dietzel

(Eingegangen am 20. März 1954)

Die isomeren Veratrumalkamine: Germin, Isogermin und Pseudogermin ähneln chemisch-konstitutiv nach allem, was bisher darüber bekannt wurde, weitgehend den entsprechenden Veratrinalkaminen: Veracevin, Cevagenin und α -Cevin. Um dies zu erhärten, haben wir unsere an den Veratrinalkaminen geübten Methoden auf die Veratrumalkamine übertragen und insbesondere untersucht, ob die für das Cevagenin bewiesene α -Ketolstruktur auch im Isogermin vorliegt.

Als Ausgangsstoff zur Germin-Alkamin-Darstellung diente eine auf elektrodialytischem Wege¹⁾ aus Veratrum album gewonnene Gesamtalkaloidzubereitung. Durch Behandlung mit Äthanol und anschließend mit Benzol wurden wesentliche Mengen von Jervin und Protoveratrin entfernt. Das zurückbleibende amorphe Alkaloidgemisch hydrolysierten wir nach Vorschrift der Cevagenindarstellung²⁾. Die Hauptmenge der Alkamine wurde nach der Verseifung aus natronalkalischer Lösung mit Chloroform extrahiert, wobei nach starkem Konzentrieren Kristalle anfielen, die unscharf bei 220—250° schmolzen und bereits die für Isogermin erwartete positive Triphenyltetrazoliumchlorid-Reaktion gaben. Durch Auswaschen mit warmem Essigester wurde Germin gewonnen, das bei 222° (Kofler) schmolz und TTC erst nach längerem Stehen in geringem Maße reduzierte. Die

*) 4. Mitt.: H. Auterhoff und G. Zeisner, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. 286/58, 525 (1953).

¹⁾ H. Auterhoff, Arzneimittel-Forsch. 3, 530 (1953).

²⁾ H. Auterhoff, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. 286/58, 69 (1953).

Reinigung des in Essigester nicht in Lösung gegangenen Isogermins erfolgte durch Kristallisation aus Äthanol-Essigester-Äther-Gemisch.

Als wir zur Darstellung von Isogermin anders zusammengesetzte, rohere Gesamtalkaloidzubereitungen benutzten oder geringere Mengen einsetzten, erwies sich die Trennung mit Essigester als ungünstig. Man konnte dann das Germin durch fraktionierte Kristallisation aus Chloroform abscheiden. Isogermin wurde aus den Chloroformmutterlaugen in roher Form gewonnen und aus Äthanol umkristallisiert.

Isogermin gab bei der Umsetzung mit TTC das dem Dehydro-Cevagenin³⁾ analoge Dehydro-Isogermin. Aus Äther mehrfach umkristallisiert und bei 110° getrocknet, schmolz es bei 175° (Kofler). Der Mischschmelzpunkt mit Dehydro-Cevagenin lag bei etwa 160°. Der Drehwert einer 0,31%igen äthanolischen Lösung im 1-dm-Rohr wurde bei +10° zu $[\alpha]_D^{+10} \sim -16^\circ$ bestimmt. Die UV-Absorptionskurve des Dehydro-Isogermins glich weitgehend der des Dehydro-Cevagenins; das Absorptionsmaximum lag bei $\lambda = 270 \text{ m}\mu$, jedoch mit $\log_{\max} \epsilon = 3,70$ etwas niedriger. Dehydro-Isogermin wird mit Eisen-3-chlorid schwarz und ist somit genau wie Dehydro-Cevagenin ein „Diosphenol“. Setzt man Isogermin mit Phenylhydrazin um, so entsteht ein Osazon, dessen Zersetzungspunkt im Lindström-Apparat zu etwa 290° bestimmt wurde. Daraus ist zu schließen, daß Isogermin wie Cevagenin ein α -Ketol darstellt. Die beschriebenen Umsetzungen sind in Abb. 1 formuliert.

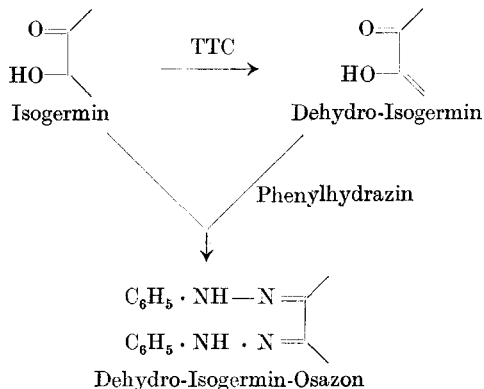


Abb. 1. Teilformel des Isogermins und seiner Derivate

Das dem α -Cevin entsprechende Pseudogermin stellten wir aus Germin-Isogermin-Gemischen durch Umsetzung mit 20%iger äthanolischer Kalilauge her. Während S. W. Pelletier und W. A. Jacobs⁴⁾, die Pseudogermin als erste darstellten, die Umsetzung relativ schonend durch 30minütiges Erwärmen auf 60° durchführten, haben wir auf Grund unserer Erfahrungen bei der Herstellung von α -Cevin den Ansatz einige Stunden auf dem Wasserbade gekocht; denn bei der schonenden

³⁾ H. Auterhoff, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. 286/58, 319 (1953).

⁴⁾ S. W. Pelletier und W. A. Jacobs, J. Amer. chem. Soc. 75, 3248 (1953).

Behandlung nach *Pelletier-Jacobs* wird nicht alles Germin umgelagert, so daß eine nicht ganz leicht durchzuführende Trennung des Germins von Pseudogermine durch fraktionierte Kristallisation erforderlich wird. Unter energischeren Bedingungen wird alles Germin umgelagert. Allerdings entstehen dabei zum Teil Zersetzungsprodukte, die aber durch Aluminiumoxyd-Chromatographie ohne Schwierigkeit abgetrennt werden können. Aus wenig Äther umkristallisiert, schmilzt das so gewonnene Pseudogermine bei 170° (*Kofler*). Die spezifische Drehung ergab den Wert $[\alpha]_{\text{D}}^{+10} = +9,7^{\circ}$ (1,025 g in 100 ccm Feinsprit, 1-dm-Rohr). Wir fanden, daß Pseudogermine relativ gut zur Kristallisation zu bringen ist, wenn man es in Äther löst, Petroläther hinzugibt und dann langsam eindunstet. Beim Erkalten scheidet sich das Pseudogermine ab.

Tabelle 1 zeigt, in welchem Verhältnis die Veratrin-Veratrum-Alkamine zueinander stehen. Es ist daraus auch ersichtlich, daß die Nomenklatur einer Rationalisierung bedarf.

Tabelle 1
Die Veratrin-Veratrum-Alkamine

Genuine Form	α -Ketol-Form (TTC-positiv)	Stabile Form
Veracevin*) = = γ -Cevin	Cevagenin = = Isocevin = = Isoveracevin ⁴⁾)	α -Cevin = = Cevin
Germin = = α -Germin	Isogermin	Pseudogermine
Protoverin	Isoprotoverin**)	Pseudoprotoverin (noch nicht kristallisiert dargestellt)

*) *S. W. Pelletier* und *W. A. Jacobs* ⁴⁾ erbrachten den Beweis, daß entgegen früheren Ansichten nicht Cevagenin, sondern „Veracevin“ die genuine Form darstellt.

**) Das Isoprotoverin wird z. Zt. gemeinsam mit *F. Günther* bearbeitet. Wir haben uns zunächst in qualitativer Reaktion davon überzeugt, daß Isoprotoverin TTC reduziert und daß das entstehende Reaktionsprodukt durch Eisen-3-chlorid schwarz gefärbt wird.

Beschreibung der Versuche

Darstellung von Isogermin und Germin

a) 5 g amorphe Rohalkaloide aus Rhiz. Veratr. alb. wurden mit 25 ccm Äthanol und 4,5 ccm 2n-Natronlauge 30 Minuten auf dem siedenden Wasserbade erhitzt. Nach Neutralisieren mit etwa 23 ccm 5%iger Essigsäure destillierte man $\frac{2}{3}$ im Vakuum ab. Nach dem Erkalten wurde die wäßrige Lösung mit Natriumbikarbonat alkalisiert und mit etwa 40 ccm Chloroform extrahiert. Das Chloroform wurde verworfen. Darauf wurde Natronlauge zugegeben und mehrmals mit insgesamt etwa 250 ccm Chloroform ausgeschüttelt. Nach Konzentrieren der chloroformischen Lösung auf etwa 20 ccm fielen Kristalle aus, die unscharf bei 220—250° schmolzen und TTC-positiv waren. Das rohe Kristallisat wurde mit etwa 20 ccm warmem Essigester gewaschen; aus dem Filtrat kristallisierten etwa 0,5 g Germin aus (Schmp. 222°, TTC-Rk. nach längerer Zeit positiv).

Der in Essigester ungelöste Rückstand wurde in etwa 5 ccm Äthanol gelöst und die Lösung nach Zugabe von 5 ccm Essigester mit Äther im Überschuß versetzt. Ausfallende

Flocken wurden abfiltriert und das Filtrat konzentriert. Beim Stehen fiel etwa 1 g Iso-germin aus (Schmp. 250°; Maximum der UV-Absorptionskurve bei 275 m μ , log_{max} $\epsilon \sim 2,0$). Aus dem Chloroform wurde durch Einengen weitere Substanz gewonnen, die eine gleiche Aufarbeitung erfuhr und zu geringeren Mengen Isogermin und Germin führte.

b) 4 g Veratrum album-Gesamtalkaloide wurden mit 20 ccm Äthanol und 3,3 ccm 2n-Natronlauge 30 Minuten auf dem siedenden Wasserbade erhitzt. Nach dem Neutralisieren mit 18 ccm 5%iger Essigsäure wurden etwa $\frac{2}{3}$ im Vakuum abdestilliert. Es wurde erkalten gelassen und — ohne vorherige Reinigung durch Ausschütteln in bikarbonatalkalischem Milieu — mit 11 ccm 2n-Natronlauge alkalisiert (pH > 12). Dann wurde mehrmals mit je 20 ccm Chloroform ausgeschüttelt. Die mit geglühtem Natriumsulfat getrockneten Chloroformauszüge wurden auf 20 ccm konzentriert, wobei 0,4 g Substanz ausfielen. Beim Abnutschen derselben fielen aus dem Filtrat nochmals 0,5 g aus, die mit der ersten Charge vereinigt wurden und schwach TTC-positiv reagierten. Mehrmals aus heißem Chloroform umkristallisiert und 48 Std. bei 125° getrocknet wurden 0,58 g Germin gewonnen. (Schmp. 213—215°, auf *Kofler*-Block Schmp.-Beginn 169—170°; die UV-Absorptionskurve zeigte kein Maximum; die TTC-Rk. war praktisch negativ; die Mischschmelzpunktbestimmung mit aus Germerin dargestelltem Germin zeigte keine Depression.)

Die bei der Germin-Darstellung erhaltenen Mutterlaugeen wurden vereinigt. Nach Entfernung des Chloroforms wurde der Rückstand unter Erwärmen in 50 ccm Äthanol gelöst; beim Einengen schied sich rohes Isogermin aus, das aus Äthanol umkristallisiert wurde. Die Ausbeute betrug 0,37 g (Schmp. 250—251° (*Kofler*); Maximum der UV-Absorptionskurve bei 275 m μ (log_{max} $\epsilon \sim 2,1$); die Mischschmelzpunktbestimmung mit aus Germerin dargestelltem Isogermin zeigte keine Depression).

Dehydrierung von Isogermin mit TTC.

200 mg Isogermin wurden mit 15 ccm 1%iger TTC-Lösung und 20 ccm n/1-Natronlauge 4 Tage im Dunkeln stehengelassen. Nach dem Ansäuern mit verdünnter Salzsäure filtrierte man das rote Formazan-Derivat ab und schüttelte zur Entfernung eines Teiles des überschüssigen TTC-Hydrochlorides mit Chloroform aus. Die wäßrige Phase wurde mit Natronlauge alkalisiert, 4—5 mal mit je etwa 15 ccm Chloroform ausgeschüttelt und das Chloroform abdestilliert. Der Rückstand färbte Eisen-III-chlorid intensiv schwarz. Man kochte mit viel Äther aus, wobei ein Rest der TTC-Base zurückblieb. Beim Konzentrieren der ätherischen Lösung auf einige ccm fiel in der Kälte das Dehydro-Isogermin in feinen Kristallen aus. Es wurde 4 mal aus Äther umkristallisiert, wobei der Schmelzpunkt von anfänglich 155° auf 175° anstieg (*Kofler*). Die Ausbeute an reinstem Produkt betrug etwa 25% der Theorie.

$C_{27}H_{41}O_8N \cdot H_2O$ (525,6)	Ber.: 61,70 C	8,24 H	2,67 N
	Gef.: 62,07 »	7,92 »	2,60 »

Darstellung des Isogermin-Osazons

100 mg Isogermin wurden in 20 mg Essigsäure und 2 g Wasser gelöst. Man gab eine klarfiltrierte Lösung von 300 mg Phenylhydrazinhydrochlorid und 0,6 g krist. Natriumazetat in 2 g Wasser hinzu und kochte 4 Std. über kleiner Flamme. Die anfänglich klare Lösung trübte sich bald. Die ausgeschiedene Substanz wurde abfiltriert, mit stark verd. warmer Salzsäure und anschließend warmem Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen schmolz sie im *Lindström*-Apparat bei etwa 290° unter Zersetzung.

$C_{39}H_{53}O_6N_5$ (687,86)	Ber.: 10,18 N	Gef.: 9,47 N
-------------------------------	---------------	--------------

Die Ausbeute betrug 90% der Theorie.

Die Darstellung des Osazons gelingt auch mit Germin-Isogermin-Gemischen. Es fällt dabei aber ein bräunliches, unansehnlicheres Produkt an:

$C_{39}H_{53}O_6N_5$ (687,86)	Ber.: 10,18 N	Gef.: 9,30 N
-------------------------------	---------------	--------------

Darstellung des Pseudogermins

2 g Germin-Isogерmin-Gemisch wurde mit etwa 40 ccm 20%iger äthanolischer Kalilauge 5 Std. am Rückflußkühler auf dem Wasserbade erhitzt. Nach dem Verdünnen mit der dreifachen Menge Wasser wurde wiederholt mit insgesamt etwa 250 ccm Chloroform extrahiert, das Chloroform abdestilliert und der Rückstand in etwa 100 ccm Äther gelöst. Die gelbe ätherische Lösung wurde durch eine Aluminiumoxyd-Säule (Präparat nach Brockmann, Höhe etwa 6, Ø etwa 1,5 cm) filtriert. Das farblose Filtrat enthielt nur wenig schmierige, aromatisch riechende Produkte und wurde verworfen. Darauf wurde mit etwa 30 ccm Chloroform eluiert. Aus der Chloroformfraktion gewann man eine gelbliche Substanz vom Schmp. 120—140°, die zum Teil ätherlöslich war. Durch anschließende Elution der Säule mit etwa 100 ccm Methanol wurde farbloses Pseudogermin vom Schmp. 170° gewonnen. Ausbeute: 300 mg.

$C_{27}H_{43}O_8N$ (509,62)

Ber.: 62,40 C 8,31 H 2,73 N

Gef.: 62,80 » 8,60 » 2,95 »

Pseudogermin ist wie auch α -Cevin, nur schwer zur Kristallisation zu bringen. Gemäß der Vorschrift von *Pelletier* und *Jacobs* lösten wir es in wenig Methanol, gaben Äther hinzu und dunsteten diesen mehrfach bis auf ein kleines Volumen wieder ab; es entstand eine körnige Fällung. Die Ausbeute an auf diese Weise „umkristallisiertem“ Produkt war gering. Bessere Ausbeuten erzielten wir durch Umkristallisation aus Äther-Petroläther Mischungen; der Schmp. dieses Produktes lag aber bei 150°. Das UV-Spektrum zeigte eine geringe Verunreinigung mit Jervin an (Andeutung eines Maximums bei 245 m μ).

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Unterstützung dieser Arbeit.

1323. Herbert Jäger

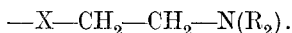
Beitrag zum Antihistaminproblem

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn

(Eingegangen am 22. März 1954)

Über die in die Therapie eingeführten Antihistaminkörper berichten eingehend *Koelzer*¹⁾ und *Haas*²⁾, wobei aber die von ihnen zitierten Verbindungen nur einen Bruchteil der inzwischen synthetisierten und als wirksam befundenen Stoffe darstellen.

Von einigen wenigen Ausnahmen abgesehen (u. a. Thephorin, Anthallan und Omeril) zeigen die A.-H.-Verbindungen die Atomgruppierung



X ist hierbei N, O, S, in geeigneten Fällen auch ein C-Atom. R sind meist kurze Alkylketten, die gleich oder auch verschieden sein können.

Obwohl die vielbenutzten Äthylendiamin- und Äthanolaminderivate keine besonders prägnanten pharmakologischen Unterschiede aufweisen, interessierte hier, ob dann besondere Wirkungen zu erzielen sind, wenn in einem Molekül sowohl Äthylendiamin- und Äthanolamingruppierung vorhanden sind, wie es z. B. im o-Diäthylaminoäthoxy-N-diäthylaminoäthyl-N-benzylanilin (IV) der Fall ist:

¹⁾ P. Koelzer, Naturforsch. 5b, 1 (1950).

²⁾ H. Haas, Histamin u. Antihistamine, Editio Cantor, Aulendorf/Württ. (1951).