

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 Rühren eingetropf. 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.

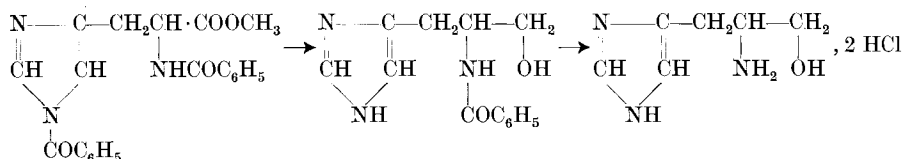
(24. VIII. 49.)

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 Dibenzoylhistidinmethylester<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 ( $[\alpha]_{\text{D}} = \text{ca. } -4^{\circ}$ ).

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 Urethannarkose) 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 Histamin-dosen, 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 Bürger-spitals Basel (Direktor: Prof. *H. Staub*) ausgeführt.

## Experimenteller Teil.

### Monobenzoyl-L-histidinol.

Der Kolben einer *Soxhlet*-Apparatur wurde mit 1,6 g  $\text{LiAlH}_4$  und  $350 \text{ cm}^3$  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  $10 \text{ cm}^3$  feuchten Äther und hierauf Wasser zugegeben. Nach dem Abnutschen des gebildeten Niederschlags wurde dieser 2 mal mit  $50 \text{ cm}^3$  siedendem Wasser extrahiert. Beim Erkalten kristallisierte das Monobenzoyl-L-histidinol aus; das Einengen der wässrigen Flüssigkeit brachte nur eine unwesentliche Erhöhung der Ausbeute. Ausbeute 1,0 g. Smp.  $207\text{--}208^{\circ}$ .

Für die Analyse wurde bei  $80^{\circ}$  während sechs Stunden im Vakuum getrocknet.

$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}_3$  (245,1) Ber. C 63,64 H 6,16% Gef. C 63,48 H 6,31%

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

### Monobenzoyl-L-histidinol-dioxalat.

100 mg Monobenzoylhistidinol wurden in  $15 \text{ cm}^3$  absolutem Alkohol gelöst und mit Oxalsäurelösung angesäuert. Der ausgefallene, schwer lösliche Niederschlag schmolz nach dem Umkrystallisieren aus absolutem Alkohol bei  $172\text{--}173^{\circ}$ . Das Dioxalat wurde bei  $70\text{--}80^{\circ}$  im Vakuum getrocknet.

$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_{10}\text{N}_3$  (425,1) Ber. C 47,98 H 4,49% Gef. C 48,16 H 4,53%

Monobenzoyl-L-histidinol-monohydrochlorid schmolz bei  $178^{\circ}$ .

