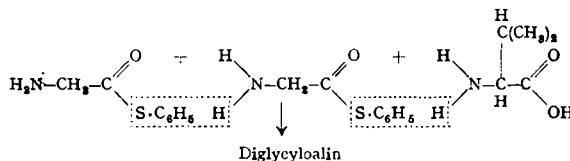


Papierchromatogramm weitere Peptide, die zwischen Glycin und Valin liegen und bei der Hydrolyse in Glycin und Valin zerfallen, denen also sicherlich die Struktur von Oligoglycylvalinen zukommt (B in Bild 1). Wahrscheinlich ist in diesen Peptiden die Valin-Gruppe endständig an Mono-, Di- oder Triglycin gebunden, da hier nur Glycin die energiereiche Sulfhydryl-Bindung und damit die Möglichkeit der Carboxyl-Verknüpfung hat; z. B.:



Mischkondensationen mit verschiedenen Thioaminosäureestern werden jetzt bearbeitet.

Es erhebt sich nun die Frage, ob nicht schwefel-gebundene Aminocarbonyl-Reste bei der Biosynthese von Peptiden als energiereiche Aminosäuren fungieren können, besonders nachdem vor kurzem F. Lynen⁴⁾ diese Bindungsart als die für die „aktive“ Essigsäure charakteristische erkannt hat. Vorversuche, die wir mit dem oben verwendeten Thioester in neutraler wässriger Lösung unter Zusatz eines Rattenleberhomogenats angestellt haben, schließen eine solche Möglichkeit nicht aus. 2 h lang inkubierte Ansätze ergaben im Papierchromatogramm mit Deutlichkeit die Flecken der polymerhomologen niederen Glycinpeptide, während im Parallelansatz ohne Ferment hauptsächlich der Ausgangsester neben Di- und Tripeptidthioester zu sehen war. Die erwiesene Beteiligung von Adenosintriphosphorsäure bei der biologischen Peptid-Synthese könnte dann auch hier im Sinne der Lynenschen Vorstellungen bei der Aktivierung der Essigsäure so erklärt werden, daß eine Sulfhydryl-Verbindung ins S-Phosphat verwandelt wird, aus welchem durch Umsatz mit Aminosäuren oder Peptiden S-Aminoacyl-Verbindungen hervorgehen, die im experimentell bewiesenen Sinn reagieren können. Nach neuesten Befunden⁵⁾ hemmt Marcaptoäthanol die Inkorporierung von Aminosäuren in das Protein von Lebergranula, bei der ATP notwendig ist – vielleicht,

⁴⁾ Ebenda 63, 18 [1951].

⁵⁾ E. A. Peterson, Th. Winnick u. D. M. Greenberg, J. Amer. Chem. Soc. 73, 503 [1951].

weil die zugefügte SH-Verbindung einen Teil der ATP verbraucht und so dem physiologischen Acceptor absenkt macht.

Auch die „Anhydride“ von Aminosäuren mit Carbonsäure (O-Phenyl-ester) zeigen die beschriebene Reaktionsweise in abgeschwächter Form. Vielleicht kommt auch Aminoacylphenolen (z. B. Tyrosin-Derivaten) eine physiologische Bedeutung zu.

Eintrag am 3. März 1951

[A 340]

Zur Darstellung von 2,4-Dinitrofluorbenzol

Von Doz. Dr. H. ZAHN und Dipl.-Chem. A. WÜRZ, Heidelberg

Chemisches Institut der Universität

Bei der Bedeutung, welche dem 2,4-Dinitrofluorbenzol (DNFB) in der Proteinchemie dank der Arbeiten von Sanger¹⁾ zukommt, ist vielleicht eine Darstellungsmethode von Interesse, welche das Reagenz leichter zugänglich macht.

Bisher wurde DNFB durch Nitrierung von p-Nitrofluorbenzol nach Hollemann und Beekmann²⁾ dargestellt. p-Nitrofluorbenzol wird aus Fluorbenzol nach L. Bradlow und Vander Werf³⁾ gewonnen. Durch eine Kombination beider Verfahren gelang es uns, Fluorbenzol in einer Stufe zum DNFB zu nitrieren.

40 g Fluorbenzol werden in ein Gemisch von 120 g HNO_3 ($D = 1,52$) und 280 g H_2SO_4 ($D = 1,84$) langsam eingetropft. Dabei wird kräftig gerührt und mit Eis-Kochsalz gekühlt (Temp. während der Nitrierung $0-20^\circ C$). Nach dem Eintropfen des Fluorbenzols (etwa 15 min) erhitzt man 2 h auf dem siedenden Wasserbad, kühl auf Zimmertemperatur ab und gießt auf 800 g Eis. Von dem kristallin abgeschiedenen Präparat wird abfiltriert, die mit Säure verunreinigte Substanz mit 30° warmem Wasser geschmolzen und sorgfältig gerührt, sodann in Eis abgekühlt und filtriert. Diese Operation wird wiederholt, bis die Waschflüssigkeit neutral reagiert. Das Rohprodukt reinigt man durch Hochvakuumdestillation. Die Ausbeute beträgt 65,8 g (87% d. Th.), $Kp \cdot 0,2 \text{ mm}$ $108^\circ \text{ Fp. } 25,8^\circ$. Während der Destillation tritt im Kolben teilweise eine Polymerisation ein.

Eintrag am 17. Februar 1951 [A 336]

¹⁾ F. Sanger, Biochemic. J. 39, 507 [1945].

²⁾ A. F. Hollemann u. J. W. Beekmann, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas 23, 253 [1904].

³⁾ L. Bradlow u. C. A. Vander Werf, J. Amer. Chem. Soc. 70, 654 [1948].

Versammlungsberichte

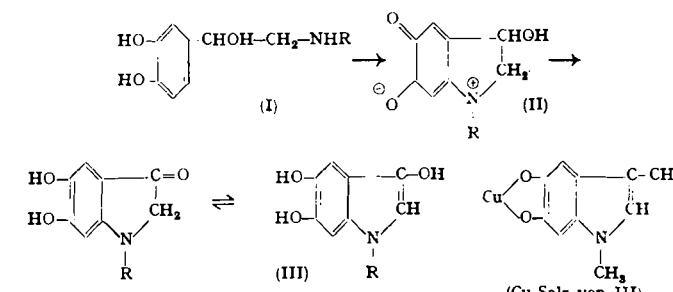
Skandinavische Pharmakologische Gesellschaft

Kopenhagen 19. – 20. August 1950

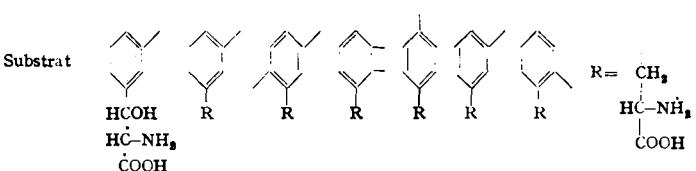
Anschließend an den 18. Internationalen Physiologen-Kongreß fand in Kopenhagen die Tagung der Skandinavischen Pharmakologischen Gesellschaft statt. Dadurch, daß ein Teil der Vorträge über Pharmakologische Themen aus dem Programm des Physiologen-Kongresses herausgenommen und hierbei gehalten wurden, bekam sie ein internationales Gepräge. Das Haupt-Thema, unter dem die Veranstaltung stand, waren die Sympathicomimetica (den Sympathicus erregende Substanzen).

In einem Übersichts-Referat berichtete U. v. Euler (Stockholm) über das Sympathin. Schon früher konnte gezeigt werden, daß sowohl die Übereinstimmung zwischen Sympathicus-Reiz und Adrenalin-Wirkung sowie dieser mit der sympathicomimetischen Wirkung von Neben-Nieren-Extrakten nicht ganz vollständig ist. Dies führte zur Auffindung des Nor-adrenalins oder Arterenols, des nicht-methylierten Homologen des Adrenalins, dessen Existenz seitdem auch in den adrenergenischen Nerven und im Nebennieren-Mark nachgewiesen wurde. Der Nachweis erfolgte biologisch. Nor-adrenalin wirkt hauptsächlich als vasomotorisches Hormon und als regulierendes Hormon der glatten Muskulatur, während das Adrenalin auch eine Anzahl Stoffwechsel-Funktionen hat. Noradrenalin und Adrenalin werden unter normalen Umständen im Harn ausgeschieden, allerdings nur in ganz geringen Mengen. Z. M. Bacq (Lüttich) fand die Hauptmenge an Schwefelsäure gebunden. Im Stoffwechsel verhalten sich verschiedene untersuchte Tiere verschieden. Adrenalin wird über Adrenolutin (Trioxy-methyl-indol) teils zu Adrenochrom, teils zu Indol abgebaut. Adrenolutin stellt ein langlebiges Zwischenprodukt dar, das mit Kupfer stark fluoreszierende Komplexe gibt. Ein aus Adrenochrom und Salzsäure entstehendes tiefrotes Pigment, wird auch vom Kaninchen im Urin ausgeschieden, während der Hund Adrenalin nur als solches excretiert. Nach Untersuchungen von W. G. Clark (Los Angeles) werden exzessiv große Dosen l-Epinephrin (= l-Adrenalin) als Monoglucuronosid ausgeschieden. Dies ist ein amorphes weißes Pulver mit dem gleichen Absorptions-Maximum wie das l-Epinephrin selbst, bei $279 \text{ m}\mu$. Der saure Komplex läßt sich mit Anionen-Austauschern aus dem Urin abscheiden, während Kationen-Austauscher eine basische Substanz festhalten, die vermutlich konjugierte Derivate des freien desaminierten Adrenalins darstellen. Unter pathologischen Verhältnissen ändern sich die Ausscheidungs- und Stoffwechselverhältnisse. Ebenso, wie das Adrenalin neuordnungen durch eine Fluoreszenz-Methode nachgewiesen werden kann, kann jetzt auch das Nor-adrenalin im Blut nachgewiesen werden. Diese Methode wurde von A. Lund (Kopenhagen) angegeben. Sie beruht darauf, daß Adrenalin und Noradrenalin (I) zu Adrenochromen (Max. $405 \text{ m}\mu$) (II) nach Harley-Mason oxydiert und diese dann im alkalischen Medium isomerisiert werden. Es entstehen die schon genannten Adrenolutine (III), Derivate der Ketoform des Trioxy-N-methyl-indols. Diese lassen sich fluorometrisch messen und, da sie verschiedene Basizität besitzen, durch Adsorption an Aluminiumoxyd bei

verschiedenem pH voneinander trennen. Damit ist auch eine Möglichkeit gegeben, beide Stoffe nebeneinander zu bestimmen. Die aus Adrenalin und Noradrenalin entstehenden Produkte unterscheiden sich auch durch das pH , bei dem die Isomerisierung stattfindet. Während Adrenalin bei $pH = 3-7$ in Adrenolutin überführt wird, erfolgt die Isomerisierung des Noradrenalins erst bei $pH = 8$. Durch Adsorption kann Adrenalin aus der Lösung entfernt und so Noradrenalin alleine bestimmt werden. 2,3-Dimercaptopropan verhindert die Oxydation des Adrenalins in wässriger Lösung.



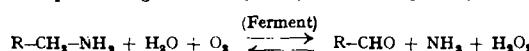
Sympathicomimetica entstehen bei der Decarboxylierung von Oxy-Phenylalaninen. Die Fermente, die diese Reaktion bewirken, wurden von H. Blaschko (Oxford) untersucht. Sie finden sich in verschiedenen Bakterien und besonders reichlich in der Leber und dem Nebennierenmark der Säuger. Dies Ferment enthält Pyridoxal-Phosphat. Die einzelnen Enzyme unterscheiden sich in ihrer Wirksamkeit an verschiedenen substituierten Substraten, wie die Tabelle zeigt: (Die Striche geben die Stellung der Oxy-Gruppen an).



Ferment aus *Bact. Coli* ++ ++ – ? + + –
Nebennieren- mark ++ ++ – + ++ – ++ ++

Zur Inaktivierung von sympathicomimetisch wirksamen Substanzen stehen drei fermentative Vorgänge zur Verfügung:

- 1) Veresterung der Phenol-Gruppen (Houssay)
- 2) die kupfer-haltige Aminoxydase, die wie folgt reagiert:



Das Ferment ist sehr gruppenspezifisch. Es braucht eine freie Amino-Gruppe. Es greift unter den Verbindungen der Struktur $\text{NH}_2\text{-}(\text{CH}_2)_n\text{-NH}_2$ nur solche an, bei denen $n > 8$ ist, die niederen werden von der Histaminase gespalten. Die Rolle, die das Riboflavin bei diesem Enzym spielt, ist noch nicht geklärt.

3) die Adrenalinoxydase oxydiert Adrenalin zu Adrenochrom, ebenso auch andere Adrenalin-Derivate.

So wird 3,4-Dioxyphenyl-methylamino-propanol rasch, das 2,5-Iso-mere langsam oxydiert. Die irreversible Bildung des Indol-Ringes beim Übergang in das Adrenochrom inaktiviert das Ferment langsam. Über die Wirkungsweise des Adrenalins wurde von verschiedenen Autoren ausführlich berichtet. M. Goffart (Lüttich) fand, daß Adrenalin und seine Homologen, nicht aber ihre Oxydations-Produkte, in Konzentrationen von $1:10^7$ die maximale Zuckungs-Spannung des Muskels um 5–15% steigern, K^+ -Ionen schwächen, Ca^{2+} -Ionen verstärken diesen Effekt. Während des Auswaschens der K^+ -Ionen wird zunächst die Adrenalin-Wirkung vermindert und dann wieder erhöht. Obwohl Adrenalin Histamin in Freiheit setzt, ist die Adrenalin-Wirkung kein Histamin-Effekt. Denn Neoanergan, das ein Histamin-Antagonist ist, ändert am Adrenalin-Mechanismus nichts. Der Adrenalin-Mechanismus besteht in einem Festlegen der K^+ -Ionen in den Muskelzellen und damit in einer Erhöhung der Polarisation, wie Experimente mit ^{42}K bewiesen. Den gleichen mechanischen Effekt haben auch Chinin-Injektionen. Adrenalin, Chinin und KCl , Abkühlung und Tetanus haben alle die gemeinsame Wirkung, die Fortpflanzung der elektrischen Erregungswelle längs der Muskel-Faser zu verzögern. Eine einzelne Zuckung ist aber, wie bereits A. V. Hill zeigte, zu kurz, um volle Muskelspannung zu erzielen, so daß solche Einfüsse, die die Kontraktion verlängern, die Zuckungs-Spannung erhöhen werden. Eine Stoffwechsel-Wirkung liegt nicht vor. P. Chau-chard (Chatillon-sous-Bagney) glaubt, daß Adrenalin bei der Muskelkontraktion in Adrenochrom übergeht und dieses Acetylcholin in Freiheit setzt. J. H. Burn (Oxford) zeigte, daß zur Wirkung der Sympathicomimetica die Nervenendigungen notwendig sind mit ihrer Cholinesterase und Aminoxydase. An der innervierten Katzen-Nickhaut und Pupille ist die Wirkung von Adrenalin groß, die von Noradrenalin klein, das Umgekehrte ist der Fall nach Denervierung, da an den Nerven-Endigungen ein spezifisch auf den normalen Überträger eingestelltes Enzym vorhanden ist. Bemerkenswert ist, daß dL- und L-Adrenalin den gleichen Effekt haben und daß die Aminoxydase langsamer als die Cholinesterase wirkt. J. H. Innes (Aberdeen) fand ebenfalls, daß zur Wirkung der Adrenaline die Innervation notwendig ist. Am innervierten Herzen ist nach Cocain-Gaben Noradrenalin viel wirksamer, im Sinne einer Beschleunigung, als vorher, während die Adrenalin-Wirkung unverändert bleibt. Nach Durchtrennung der cardiotropen Nerven bleibt dagegen der Noradrenalin-Effekt unbeeinflußt, aber Adrenalin verliert nach Cocainisierung an Wirksamkeit. G. B. West (Dundee) stellte fest, daß bei der Reizung der adrenergen Nerven sowohl Adrenalin wie Noradrenalin in das Blut ausgeschieden werden, und zwar letzteres bei der Katze in der 5- bis 10-fachen Menge. C. Heymans und G. R. Vleeschhouwer (Gent) untersuchten den Mechanismus der Bradycardie (verlangsamte Herzrhythmus) durch Noradrenalin und die Wirkung von Drogen auf sie. Noradrenalin-Bradycardie ist primär hervorgerufen durch einen Anstieg des Blutdrucks, als Folge von dessen Wirkung auf den Carotis-Sinus und die Aorten-Pressorezeptoren, nicht auf nervösem Wege über den Vagus-Nerven. Noradrenalin und Adrenalin erniedrigen die Schwelle der Pressorezeptoren; lokale Anwendung bewirkt zunehmende Kontraktion der Arterienwand und damit reflektorisches Abfallen des Blutdruckes, während Priscol (2-Benzyl-4,5-Imidazolin), Sauerstoff oder Papaverin gegenteilig wirken, also Vasodilatation und Herz-Beschleunigung erzielen. Nach lokaler Gabe der Drogen auf den Carotis-Sinus folgt sofort ein beträchtlicher Anstieg des allgemeinen arteriellen Blutdruckes, es entsteht das Bild des Hochdruckes. Ganz entsprechend wirken nach M. L. Tainter (Rensselaer, N. Y.) auch Ergotamin und Ergotoxin vasopressorisch und kehren damit die Wirkung von Gaben des N-isopropyl-arterenols („Isuprel“) um. Diese Wirkung beruht auf der vermehrten Herzrhythmus. Es resultiert Vergrößerung der Ventrikel-Kontraktion, des Pulsdruckes und der Geschwindigkeit. Das gleiche fand W. G. Kubicek (Minneapolis) mit den Mutterkorn-Präparaten „DHO 180“ und „CCK 179“ an Hunden mit und ohne Narkose. Die Mutterkorn-Alkaloide stellen also wertvolle Therapeutica zur Kontrolle bestimmter Typen des Hochdruckes dar. M. Schneider (Köln) versucht die Wirkung des Adrenalins auf die Gefäßmuskulatur (der Gehirn-Arteriolen und der Nabel-Gefäße) mit ihrem anatomischen spiraligen Aufbau zu erklären. Bei der Kontraktion der Muskulatur erweitert sich zunächst das Lumen, wenn die Länge verändert werden kann, bei noch stärkerer Kontraktion werden die Gefäße vollkommen geschlossen.

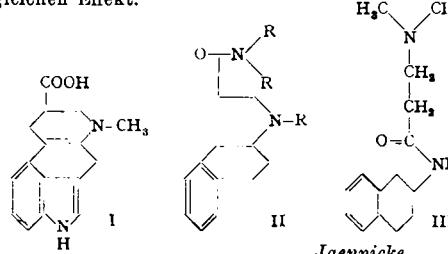
Über einen neuen Stoff berichteten G. Lehmann und W. Hintzius (Dortmund). Die fluorometrisch im Plasma bestimmte Adrenalin-Menge liegt stets wesentlich höher als die biologisch gefundene. Adrenalin wird im wesentlichen in inaktiver Form, an Eiweiß-Körper gebunden, von den Nebennieren ausgeschieden. Diese neue Form des Adrenalins wird Adrenalinogen genannt. Es tritt ca. 1,5 min nach starken Anstrengungen aus der Nebenniere aus, auf Grund eines humoralen Mechanismus. Während der Reizung ist die Adrenalinogen-Konzentration im venösen Blut stets geringer, als im arteriellen. Ursache ist der Verbrauch im sympathisch innervierten Organ, wie die Ergebnisse eines Versuches an Hunden mit gekoppeltem Kreislauf zeigen (Tabelle). Es wird angenommen, daß das Adrenalinogen an die sympathischen Nerven angelagert und durch den Sympathicus-Reiz aktiviert wird. Dadurch entsteht Adrenalin (Sympathin (Cannabin)), das über die Blutbahn Mehrausschüttung von Adrenalinogen bewirkt als Ersatz der bei der sympathischen

Innervation verbrauchten Menge. Die angelagerte Adrenalinogen-Menge ist stets so groß, daß vorübergehend eine adrenergische Reiz-Übertragung ohne sofortige Nachlieferung möglich ist. Die Ausschüttung von Leber-Zucker geht der Adrenalinogen-Menge parallel: nach Elektro-Schock sinkt während einer Hemmungs-Phase von 0,5 bis 5 min der Adrenalinogen-Spiegel (fluorometrisch bestimmt), steigt dann durch Mehrausschüttung während 2 bis 5 min und kommt in der Angleich-Phase, die 4 bis 6 min dauert, pendelnd zur Norm zurück.

Mehr-Ausschüttung und Schock fallen in die gleiche Phase					
	Adrenalinogen γ/ml arteriell	Coronar Durch- blutg. venös	Adrenalinogen- Verbrauch, Herz		Puls min
Sympa- vor	4	4	21	—	155
thicus- während	12	3	36	252	199
Reizung nach	14	4	22	—	16/160

K. K. Chen (Richmond) untersuchte die sympathicomimetische Wirkung aliphatischer und alicyclicischer Amine und fand, daß Amine der Struktur $\text{R}-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}_3$ stärker wirken als solche $\text{R}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$. $\text{R} = \text{C}_5$ ist wirksamer als C_4 oder C_6 ; Cyclopentyl wirksamer, als n-Amyl, dies wirkt stärker als die iso-Amyle. Cyclohexyl ist weniger wirkungsvoll als Cyclopentyl. Die optischen Isomeren unterscheiden sich erheblich im sympathicomimetischen Effekt. Es wurden die 3-(Cyclo-pentyl)-2-aminomethyl-pentane, $\text{cyclo-C}_6\text{H}_{11}\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_3$, in ihren Isomeren untersucht und folgende Wirkungsunterschiede festgestellt (Benzedrin = 1):

D. Bovet (Rom) berichtete über die strukturellen Beziehungen zwischen sympathicomimetischen und sympathicolytischen Stoffen. Die unsubstituierten Amine von Phenyl-amino-propanen oder Phenyl-amino-propyl-äthern sind stets sympathicomimetisch, die Dimethylamine sympathicolytisch, Oxyphenyle gehören meist der ersten Gruppe an. Hierher gehört auch die Dihydro-lysergsäure (I), die wegen ihrer strukturellen Beziehung zu Mutterkorn-Alkaloiden untersucht wurde. In ihr ist das β -Naphthyl-Gerüst für die pharmakologische Wirkung wichtig. Mit 10 mg/l wirkt deshalb auch das dl-ac-Tetrahydro- β -naphthylamin-Derivat (III), dessen Wirkung stark vermindert wird durch Öffnung des Tetrahydro-Ringes. Die Verbindung „61 415“ (II), die in der Struktur der Lysersäure recht ähnlich ist, hat pharmakologisch den gleichen Effekt.



[VB 259]

GDCh-Ortsverband Marl

Hüls, am 24. Januar 1951

W. THEILACKER, Hannover: Umlagerungen bei organischen Hydrazin-Abkömmlingen.

Nach einem Überblick über die Beckmannsche Umlagerung der Oxime werden Umlagerungsreaktionen analoger Hydrazone unter dem Einfluß von Säuren behandelt. Diese verlaufen ganz anders als die Beckmannsche Umlagerung, da bei ihnen das Kohlenstoffgerüst des zu Grunde liegenden Ketons nicht gesprengt wird. Acetophenon-phenylhydrazon-perchlorat gibt beim Erhitzen 2-Phenylindol (Indol-Bildung nach E. Fischer). Benzophenon-phenylhydrazon-perchlorat in geringem Umfang p-Semidin-Umlagerung, das Acetyl-phenylhydrazon desselben Ketons beim Erhitzen mit Zinkchlorid in geringem Umfang o-Semidin-Umlagerung. Die Auffassung der Indol-Bildung als o-Benzidin-Umlagerung nach G. M. und R. Robinson besteht damit zu Recht. Wählt man ein Derivat eines aliphatischen Hydrazons und schließt damit die Indol-Bildung aus, so tritt ebenfalls eine Art o-Benzidin-Umlagerung, nun aber zwischen zwei aliphatischen Resten ein. Aus Acetophenon-dimethylhydrazon-perchlorat entsteht beim Erhitzen zunächst analog der Vorstellung von Robinson — ω -Dimethylamino-propionenonimin-perchlorat, das sich in geringer Menge isolieren läßt, in der Hauptsache jedoch in sekundärer Reaktion in 1,1-Dimethyl-3-phenyl-pyrazolinium-perchlorat umgewandelt wird. Ähnlich entsteht aus Acetophenon-dibenzyl-hydrazon-perchlorat 1-Benzyl-3,5-diphenylpyrazol, aus Acetophenon-pentamethylen-hydrazon 1,5-Tetramethylen-3-phenyl-pyrazol. Der Umlagerungsmechanismus wird diskutiert. Zur Klärung der Osazon-Bildung wird die Umlagerung des Benzoin-phenylhydrazons untersucht. Dieses wird durch Erhitzen mit Essigsäure auf 100° glatt in Benzil-monimin (bzw. Benzil und Ammoniak) und Anilin gespalten, die gleiche Spaltung tritt bei dem p-Nitrophenylhydrazon ein, doch verläuft die Reaktion infolge des leichten Austausches des p-Nitrophenylhydrazin-Restes zwischen Ausgangs-hydrazon und Benzilmonimin hier komplizierter. Die entscheidende Reaktionstufe bei der Bildung der Osazone aus α -Oxyaldehyden bzw. -ketonen ist damit die Spaltung des primär gebildeten Monohydrazons unter dem Einfluß von Essigsäure.

T. [VB 262]